

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Hirnperfusion und Herzfunktion in den
ersten sieben Tagen nach einer Subarachnoidalblutung im experimentellen
Mausmodell

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Elisa Valentina Holzbach
aus Limburg a.d. Lahn

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: Xxxx.-Xxxx. Xx. X. XXXXXXXXXXXXX

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Sven Rainer Kantelhardt

2. Gutachter: Xxxx. Xx. xxx. XXXXXXXX XXXXXXXXXXXX

Tag der Promotion: 07. Dezember 2021

Widmung

Für meine Eltern und Marius.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung	1
1.1 Zielsetzung der Dissertation	2
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Definition.....	3
2.2 Epidemiologie der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung	5
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	6
2.4 Pathophysiologie.....	8
2.4.1 Early Brain Injury	8
2.4.2 Delayed Cerebral Ischaemia.....	8
2.5 Klinische Symptomatik und Klassifikation	10
2.6 Diagnostik.....	11
2.7 Therapie	13
2.8 Komplikationen.....	14
2.8.1 Kardiale Komplikationen	17
2.9 Ergebnisse bisheriger Studien.....	22
2.10 Experimentelle Subarachnoidalblutung.....	23
3. Material und Methoden	25
3.1 Studiendesign.....	25
3.2 Versuchstiere und Haltungsbedingungen	26
3.3 Versuchsprotokoll.....	27
3.4 Versuchsdurchführung.....	28
3.4.1 Herzfrequenz und Blutdruck	28
3.4.2 Anästhesie.....	28
3.4.3 Kontrolle der Temperatur	28

3.4.4	Hirndruckmessung	29
3.4.5	Endovaskuläres Fadenperforationsmodell	29
3.4.6	Messung der Hirnperfusion	30
3.4.7	Ermittlung der Herzparameter	32
3.4.8	Perfusion	33
3.5	Statistik	34
4.	Ergebnisse	35
4.1	Mortalität.....	35
4.2	Körpergewicht	36
4.3	Intrakranieller Druck (ICP)	37
4.4	Hirnperfusion	38
4.5	Mittlerer Arterieller Blutdruck	39
4.6	Herzfrequenz.....	40
4.7	Schlagvolumen.....	41
4.8	Herzzeitvolumen	42
4.9	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	43
4.10	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen (LVEDV)	44
4.11	Symptome einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie	45
4.12	Korrelation zwischen Hirnperfusion und Herzparametern	48
4.12.1	Hirnperfusion und Schlagvolumen	49
4.12.2	Hirnperfusion und Herzzeitvolumen.....	50
4.12.3	Hirnperfusion und LVEDV	51
4.12.4	Hirnperfusion und LVEF.....	53
5.	Diskussion.....	54
5.1	Mortalität.....	57
5.2	Intrakranieller Druck steigt nach Subarachnoidalblutung an	58
5.3	Subarachnoidalblutung führt zu zerebraler Hypoperfusion	59
5.4	Subarachnoidalblutung beeinflusst Herzfrequenz und Mittleren Arteriellen Blutdruck nicht.....	61

5.5	Subarachnoidalblutung führt zu erhöhter linksventrikulärer Funktion bis 72h nach dem Blutungsereignis und reduzierter Kontraktilität sieben Tage nach dem Blutungsereignis.....	62
5.6	Subarachnoidalblutung verursacht Symptome einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie	64
5.7	Nachweis einer Korrelation zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion im experimentellen Mausmodell	67
5.8	Mögliche Schwachstellen	70
5.9	Ausblick	72
6.	Zusammenfassung.....	73
7.	Literaturverzeichnis	75
8.	Anhang/ Publikationsverzeichnis	85
8.1	Correlation of cardiac function and cerebral perfusion in a murine model of subarachnoid hemorrhage	85
8.2	Scoresheet	87
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	91
	Danksagung.....	92
	Tabellarischer Lebenslauf	94

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
°C	Grad Celsius
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	A. cerebri anterior
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AN	Anästhesiologie
Arb. Unit	engl.: arbitrary unit = willkürliche Einheit
arb. units	engl.: arbitrary unit = willkürliche Einheit
BA	Arteria basilaris
baseline	Ausgangszustand/ Ausgangswert
bpm	engl.: beats per minute = Schläge pro Minute
BRAT	engl.: Baron Ruptured Aneurysma Trial
Ca	Calcium
CA	Kardiologie
CBF	engl.: cerebral blood flow = zerebraler Blutfluss
CCA	A. carotis communis
cCT	kraniale Computertomographie
CO	engl.: cardiac output = Herzzeitvolumen
CPP	engl.: cerebral perfusion pressure = zerebraler Perfusionsdruck
CSWS	engl.: cerebral salt wasting syndrome = zerebrales Salzverlustsyndrom

CT	Computertomographie
CT-A	computertomographische Angiographie
d	Tag(e)
DCI	engl.: Delayed Cerebral Ischaemia = Verzögerte Zerebrale Ischämie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	engl.: Early-Brain-Injury
ECA	A. carotis externa
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde(n)
hrs	engl.: hours = Stunden
ICA	A. carotis interna
ICP	engl.: intracranial pressure = Intrakranieller Druck
ISAT	engl.: International Subarachnoid Aneurysma Trial
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LV-F	Linksventrikuläre Funktion
LVEDV	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LW/h	Luftwechsel pro Stunde
MAP	engl.: mean arterial pressure = mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	A. cerebri media
Mean	Mittelwert aller Einzelwerte

mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter- Quecksilbersäule
MR-A	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl (engl.: number)
NaCl	Natriumchlorid
NC	Neurochirurgie
ng	Nanogramm
NSC	Neurogene Stress Kardiomyopathie
Op	operativ
p	P-Wert, Signifikanzwert
Pa	Pascal
PCA	Arteria cerebri posterior
postop	postoperativ
preop	präoperativ
r	R-Wert, Pearson-Korrelationskoeffizient
RBBB	engl.: right bundle branch block= Rechtsschenkelblock
ROI	engl.: Region of Interest= Region von Interesse
SAB	Subarachnoidalblutung(en) = engl. SAH (Subarachnoid Hemorrhage)
SCA	Arteria cerebelli superior

sham	Schein-/Kontrolle
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
TTC	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
UK	engl.: United Kingdom= Vereinigtes Königreich
USA	engl.: United States of America= Vereinigte Staaten von Amerika
WFNS	engl.: World Federation of Neurological Surgeons

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Subarachnoidalblutung	4
Abbildung 2 Häufigkeit und Lokalisation intrazerebraler Aneurysmen	6
Abbildung 3 Subarachnoidalblutung der basalen Zisternen.....	11
Abbildung 4 Häufigkeit von EKG-Veränderungen bei Subarachnoidalblutung	18
Abbildung 5 Darstellung des Studiendesigns	26
Abbildung 6 Darstellung des Vorgehens beim Endovaskulären Perforationsmodell	30
Abbildung 7 Darstellung des Versuchsaufbaus beim Laser SPECKLE imaging---	31
Abbildung 8 Darstellung des Versuchsaufbaus bei der Echokardiographie	33
Abbildung 9 ICP-Ergebnisse	37
Abbildung 10 Hirnperfusion- Ergebnisse.....	38
Abbildung 11 MAP- Ergebnisse	39
Abbildung 12 Herzfrequenz- Ergebnisse.....	40
Abbildung 13 Schlagvolumen- Ergebnisse	41
Abbildung 14 Herzzeitvolumen- Ergebnisse	42
Abbildung 15 LVEF- Ergebnisse	43
Abbildung 16 LVEDV- Ergebnisse.....	44
Abbildung 17 Echokardiographische Ergebnisse.....	45
Abbildung 18 EKG-Auffälligkeiten und regionale Wandbewegungsstörung nach SAB am Beispiel einer SAB-Maus	46
Abbildung 19 EKG-Ergebnisse zweier SAB-Mäuse.....	47
Abbildung 20 Korrelation zwischen Schlagvolumen und Hirnperfusion präoperativ, 15min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.	49
Abbildung 21 Korrelation zwischen Herzzeitvolumen und Hirnperfusion präoperativ, 15min 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.	50
Abbildung 22 Korrelation zwischen LVEDV und Hirnperfusion präoperativ, 15min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.	51
Abbildung 23 Korrelation zwischen LVEDV und Hirnperfusion in der sham-Gruppe präoperativ, 15min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.	52
Abbildung 24 Korrelation zwischen LVEF und Hirnperfusion präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation der Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess (73) ----	10
Tabelle 2 Fisher-Einordnung des Schweregrads einer Subarachnoidalblutung anhand des CT-Befundes (78)-----	12
Tabelle 3 Versuchsprotokoll-----	27

1. Einleitung

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert als eine spontane Blutung in den Subarachnoidalraum. Als Subarachnoidalraum bezeichnet man den Raum zwischen den beiden Hirnhäuten Arachnoidea und Pia mater (1). Ursächlich ist meist die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas (2). Die SAB macht etwa 5% aller Schlaganfälle aus (3, 4), mit einer Inzidenz von 8-9/100.000 Einwohnern pro Jahr in westlichen Ländern (5-7). Etwa 10% der Patienten versterben bereits am initialen Blutungsereignis vor Erreichen des Krankenhauses (5, 8). Folglich handelt es sich bei der akuten, lebensbedrohlichen Blutung um ein ernstzunehmendes Krankheitsbild in der neurochirurgischen Intensivmedizin. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 55 Jahren, wobei im Vergleich zu anderen Formen des Schlaganfalls besonders häufig auch jüngere Patienten betroffen sind (3). Das junge Alter und die mit der SAB einhergehende hohe Morbidität und Mortalität (9) erklären die hohe Rate an dauerhaft arbeitsunfähigen Patienten infolge einer SAB und die damit einhergehenden wirtschaftlichen und sozioökonomischen Folgen für die Gesellschaft (3, 10).

Das Patienten- Outcome wird im Wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflusst: Die Early Brain Injury (EBI) und die verzögerte zerebrale Ischämie (englisch: Delayed cerebral ischaemia, DCI) (11, 12). Die pathophysiologischen Prozesse hinter diesen Phänomenen sind bis heute nicht vollständig geklärt (13). Beide Phänomene führen zu einer zerebralen Hypoperfusion, deren adäquates Management die Letalität und das neurologische Outcome positiv beeinflussen kann (10). Um der Hypoperfusion entgegenzuwirken gibt es bereits verschiedene Ansätze. Die meisten Studien und Empfehlungen konzentrieren sich auf die Rolle der zerebralen Gefäße in Bezug auf die Hirnperfusion (9, 14-16). Die Rolle des Herzens im Zusammenhang mit der Hirnperfusion wurde bisher noch nicht in experimentellen Studien untersucht. Dabei gibt es Hinweise aus verschiedenen Studien, dass durch eine Verbesserung der Herzfunktion der zerebrale Blutfluss und damit die Hirnperfusion positiv beeinflusst werden könnte (17-27).

Klinische Studien deuten außerdem daraufhin, dass die Entwicklung einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie (NSC) infolge einer SAB mit dem Auftreten einer DCI und einem schlechten neurologischen Outcome in Verbindung steht (28-31). Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den typischen kardialen

Komplikationen einer NSC und der Hirnperfusion muss ein geeignetes experimentelles SAB-Modell gefunden werden.

Auf Grundlage der oben genannten Ausführungen ist anzunehmen, dass das Outcome der Patienten durch ein frühzeitiges Entgegenwirken gegen die zerebralen Perfusionsstörungen verbessert werden könnte, und dass es deshalb von großer Bedeutung ist, adäquate Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

1.1 Zielsetzung der Dissertation

Vor dem in der Einleitung dargestellten Problemhintergrund, der klinischen Relevanz der Erkrankung und dem aktuellen Stand der Forschung ergab sich für die vorgelegte Dissertation folgende Zielsetzung:

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Herzfunktion und der Hirnperfusion in den ersten sieben Tagen nach einer Subarachnoidalblutung im experimentellen Mausmodell.

Hierzu wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Die SAB führt im experimentellen Mausmodell zu einer Veränderung der Hirnperfusion (im Vergleich zur Kontrollgruppe)
2. Die SAB führt im experimentellen Mausmodell zu einer Veränderung der Herz-Kreislaufparameter (im Vergleich zur Kontrollgruppe)
3. Es kommt infolge der experimentellen SAB zu einer Veränderung von Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und Linksventrikulären Enddiastolischen Volumen (LVEDV)
4. Infolge der experimentellen SAB treten Symptome auf, die auf eine Neurogene Stress Kardiomyopathie (NSC) hinweisen
5. Es besteht eine Korrelation zwischen den Hirnperfusionswerten und den Herzparametern

2. Literaturdiskussion

2.1 Definition

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert als eine akut auftretende Blutung in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum, den Raum zwischen den Hirnhäuten Arachnoidea und Pia mater (1), in dem die großen arteriellen Gefäße des Gehirns (u.a. der Circulus arteriosus Willisii) verlaufen (32). Abbildung 1 zeigt die SAB schematisch im Schnittbild. Man unterscheidet die nicht-traumatische SAB von der traumatischen SAB. Die nicht traumatische („spontane“) SAB macht etwa 5% aller Schlaganfälle aus (3, 4). Bei der SAB ohne traumatische Ursache werden laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahre 2012 folgende Formen unterschieden:

- „Aneurysmale SAB (durch Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas)
- Perimesenzepale SAB
- Nicht perimesenzepale basale SAB ohne Nachweis einer Blutungsquelle
- SAB anderer nicht traumatischer Ursache (z.B. venöse Thrombose, intrakranielle arterielle Dissektion, Arteriitis oder arteriovenöse Malformation)“ (32)

Gegenstand dieser Dissertation sind ausschließlich spontane SAB nicht traumatischer Ursache. Nachfolgend wird vor allem auf die aneurysmale SAB eingegangen, da sie die häufigste Ursache der spontanen Subarachnoidalblutung darstellt.

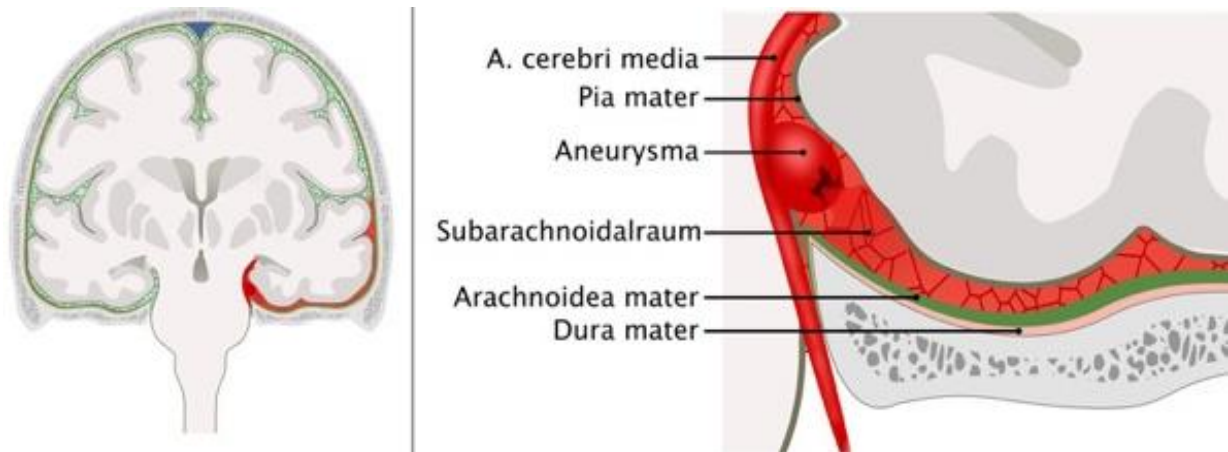


Abbildung 1 Subarachnoidalblutung

Die Abbildung links zeigt schematisch ein Schnittbild durch das menschliche Gehirn in der koronalen Schicht. Auf Höhe der basalen Zisternen ist ein Aneurysma der A. cerebri media dargestellt, welches zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum führt. Auf der rechten Abbildung ist das Aneurysma noch einmal vergrößert zu sehen. Die Hirnhäute (Dura mater, Arachnoidea mater, Subarachnoidalraum und Pia mater) sind farblich markiert. Die Abbildung zeigt die Ausbreitung der Blutung im Subarachnoidalraum nach kranial bis zur Sylvischen Fissur. (Abbildung modifiziert nach (33))

2.2 Epidemiologie der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung

Die Inzidenz der spontanen Subarachnoidalblutung ist weltweit unterschiedlich: In Mitteleuropa liegt sie bei 8-9, in Finnland bei 19.7, in Japan bei 22.7 und in Zentral- und Südamerika bei 4.2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (34). Die SAB betrifft Frauen (vor allem im höheren Alter) etwas häufiger als Männer (34, 35). Das durchschnittliche Alter der SAB-Patienten liegt bei 55 Jahren (3, 10). Da besonders häufig auch jüngere Patienten betroffen sind, kommt der Erkrankung aus sozioökonomischer Sicht eine hohe Relevanz zu (3, 10). Die SAB geht mit einer hohen Letalität einher. Initial versterben etwa 10% der Patienten (5, 8, 10). Weitere 35% der Patienten versterben innerhalb der ersten 30 Tage (36, 37). Die 1-Jahres-Letalität liegt bei 50% und etwa die Hälfte der Überlebenden tragen schwere neurologische Defizite davon, in deren Folge sie dauerhaft auf die Hilfe und Unterstützung Dritter angewiesen sind (38). Die Lebensqualität des Überlebenden wird infolge einer SAB also massiv beeinträchtigt (39). Nur wenige betroffene Patienten überstehen eine SAB ohne eine dauerhafte Beeinträchtigung (6). Insgesamt hängt die Morbidität und Mortalität vom Lebensalter der Patienten ab: Je älter die Patienten, desto höher die Morbiditäts- und Mortalitätsrate (5, 6, 8, 40).

Die verzögerte zerebrale Ischämie (DCI) tritt bei etwa 30-40% aller SAB-Patienten auf und hat einen entscheidenden Einfluss auf das häufig schlechte neurologische Outcome (11, 41, 42). Sie stellt eine wichtige Komplikation der SAB dar: Patienten, die von einer DCI betroffen sind, haben ein ca. doppelt so hohes Risiko für ein schlechtes Outcome, im Vergleich zu Patienten, die keine DCI entwickeln (11, 43).

Neben der DCI können verschiedene Komplikationen infolge einer SAB auftreten, die sich ebenfalls negativ auf das Patienten-Outcome auswirken. Die häufigste Komplikation stellt mit 20-30% der Hydrozephalus dar (44-46). Kardiale Komplikationen treten in 14-30% der Fälle auf und stellen die zweithäufigste Komplikation der SAB dar (47, 48).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas ist mit ca. 85% die häufigste Ursache einer Subarachnoidalblutung (4, 49).

Die Lokalisation des Aneurysmas befindet sich in ca. 80-90% der Fälle im vorderen Hirnkreislauf (A. cerebri anterior, A. carotis interna, A. cerebri media und deren Äste). Im hinteren Kreislauf (A. basilaris, A. vertebralis, A. cerebri posterior und deren Äste) sind Aneurysmen nur in etwa 10-20% der Fälle zu finden (50). In einigen Fällen ist es trotz diagnostischer Maßnahmen nicht möglich, eine eindeutige Blutungsquelle zu identifizieren (4). Abbildung 2 zeigt schematisch die Häufigkeit und Lokalisationen intrazerebraler Aneurysmen.

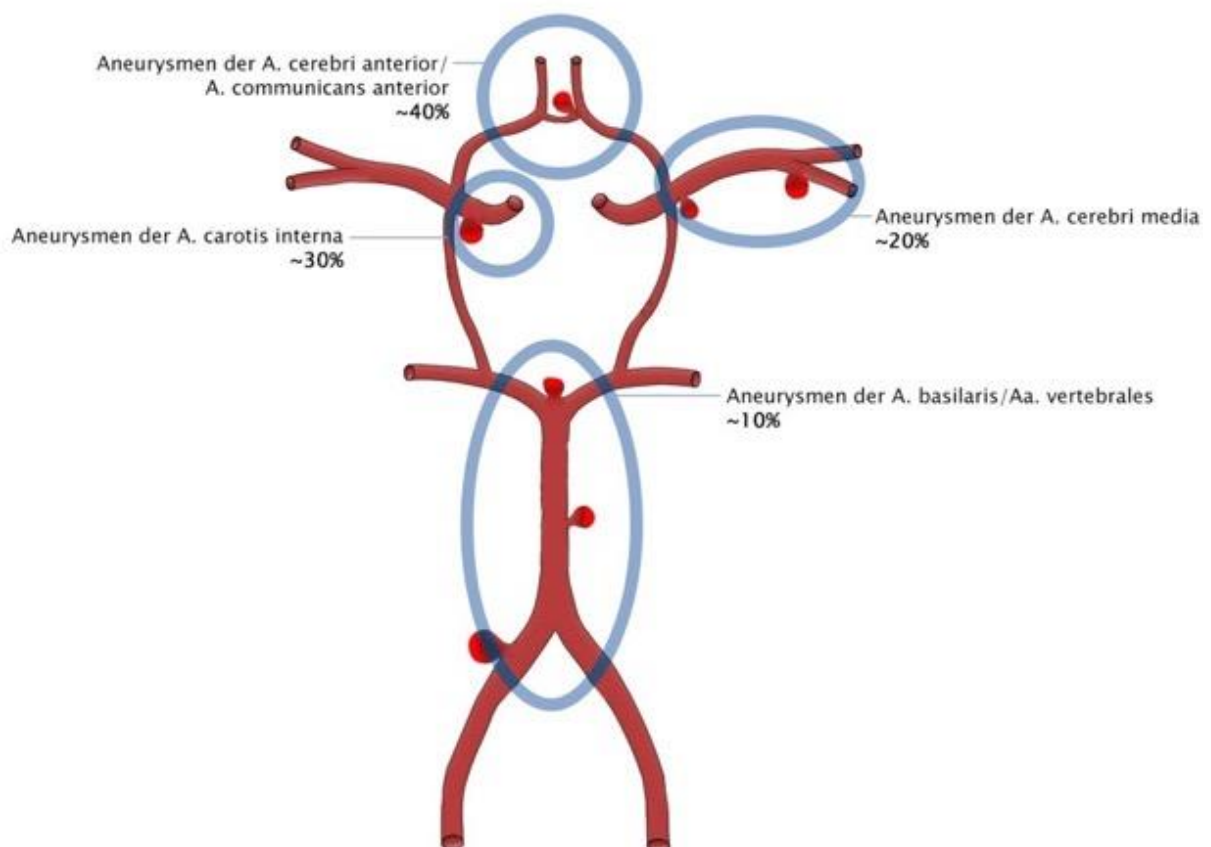


Abbildung 2 Häufigkeit und Lokalisation intrazerebraler Aneurysmen

Die Abbildung zeigt schematisch den Circulus arteriosus Willisii und seine Äste. Die blauen Kreise markieren häufige Lokalisationen von Aneurysmen: Die A. cerebri anterior/A. communicans anterior ist in ca. 40% der Fälle betroffen, die A. carotis interna in ca. 30%, die A. cerebri media in ca. 20% und die A. basilaris/Aa. Vertebrales in ca. 10% der Fälle. (Abbildung modifiziert nach (51))

Risikofaktoren, die zur Entstehung von Aneurysmen beitragen, sind bspw. arterielle Hypertension und Nikotinabusus (52-54). Weitere Faktoren, die die Entstehung eines Aneurysmas begünstigen können, sind genetisch determinierte Erkrankungen (z.B. das Ehlers-Danlos-Syndrom oder das Marfan-Syndrom) oder die autosomal-dominante polyzystische Nephropathie (4). Warum es zu einer Ruptur der Aneurysmen kommt, ist nicht vollständig geklärt (50, 55). In einer Metaanalyse von Greving et al aus dem Jahre 2014 wurde der sog. PHASES-Score zur Risikoabschätzung einer Aneurysmaruptur entwickelt. Demnach haben Patienten aus Finnland oder Japan ein höheres Risiko für eine Aneurysmaruptur als Patienten aus Europa oder Nordamerika. Desweiteren spielen arterielle Hypertension, Alter der Patienten, eine SAB in der Vorgeschichte des Patienten sowie die Lokalisation und vor allem die Größe des Aneurysmas eine Rolle (56).

2.4 Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Veränderungen infolge einer Aneurysmaruptur als Auslöser der SAB sind komplex. Man unterscheidet grundsätzlich zwei Phänomene: Die Early Brain Injury (EBI) und die Delayed Cerebral Ischaemia (DCI). Unter dem Begriff der Early Brain Injury werden alle pathophysiologischen Veränderungen der frühen Erkrankungsphase (d.h. innerhalb der ersten 72h) zusammengefasst, während die Delayed Cerebral Ischaemia auftretende Schäden ab dem dritten Tag nach dem Blutungsereignis beschreibt (13).

2.4.1 Early Brain Injury

Die Aneurysmaruptur führt zu einer Einblutung in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum, woraufhin der intrakranielle Druck (ICP) rasch ansteigt (13, 57). Die ICP-Werte können auf das Niveau des systolischen Blutdruckes ansteigen (50, 58). Folge ist ein Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und des zerebralen Blutflusses (CBF) (13, 59). Einige Zeit nach dem initialen Blutungsereignis sinkt der ICP in der Regel wieder ab, allerdings meistens nicht auf das Ausgangsniveau (11, 13).

Durch die Perfusionsstörungen kommt es zu einer transienten globalen zerebralen Ischämie, die zum Bewusstseinsverlust führen kann (55, 57). Eine direkte Schädigung des Hirngewebes durch Einblutung ins Hirnparenchym ist ebenfalls möglich (4, 11, 60). Neurologische Beeinträchtigungen der Patienten können außerdem durch einen akuten Hydrozephalus, subdurale Hämatome oder eine generalisierte Hirnschwellung entstehen (61). Eine weitere wichtige Frühkomplikation stellt die Re-Ruptur eines nicht behandelten zerebralen Aneurysmas dar, bei der es zu einer erneuten subarachnoidalen Blutung kommen kann (55, 62). Die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung liegt bei 15% innerhalb der ersten 24h (50) und 20% innerhalb der ersten 72h (63). Die Letalität von erneuten Aneurysmarupturen und Zweitblutungen liegt bei etwa 70-90% (50).

2.4.2 Delayed Cerebral Ischaemia

Die Delayed Cerebral Ischaemia (DCI) tritt zwischen dem dritten und 21. Tag nach dem initialen Blutungsereignis auf und ist für das häufig schlechte Outcome von Patienten mit SAB verantwortlich (11, 13, 64). Die DCI lässt sich bei etwa 30-40% der Patienten mit SAB beobachten und beruht auf einer Störung der Hirnperfusion.

Sie äußert sich durch neurologische Verschlechterungen, die weder mit der initialen Blutung noch der Therapie des rupturierten Aneurysmas bzw. anderen Begleiterkrankungen in Verbindung gebracht werden können (10, 20, 60). Die pathophysiologischen Ursachen, die zur Entstehung einer DCI führen, sind bis heute nicht vollständig geklärt (65), weshalb die DCI auch heute noch Gegenstand intensiver Forschung ist. Eine Assoziation mit dem Auftreten von zerebralen Vasospasmen wurde in den 1970er Jahren zum ersten Mal nachgewiesen (66, 67). Anschließend haben sich lange Zeit klinische und experimentelle Studien auf die Untersuchung des pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen zerebralen Vasospasmen und der DCI konzentriert, um das klinische Outcome der Patienten zu verbessern (68, 69). Heute weiß man jedoch, dass die Pathophysiologie der DCI weitaus komplexer ist und viele weitere Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen. Als weitere Ursachen für die Perfusionsstörungen werden u.a. Mikrovasospasmen, Mikrothrombosen, inflammatorische Prozesse und kortikale Streudepolarisationen diskutiert (11, 13, 70).

Da der pathophysiologische Mechanismus, der zur Entstehung einer DCI führt, nicht vollständig geklärt ist, gibt es verschiedene Therapieansätze, um der DCI entgegenzuwirken. Prophylaktisch gilt die Gabe des Calcium-Antagonisten Nimodopin in der Dosierung 6x60mg oral über drei Wochen als Mittel der Wahl (9). Liegt bereits eine DCI mit Hypoperfusion des Stromgebietes vor, so empfehlen einige Autoren eine induzierte Hypertonie einzuleiten (20, 71). Ziel ist es, den zerebralen Blutfluss (CBF) aufrechtzuerhalten, um der Hypoperfusion entgegenzuwirken (10). Die Hypertonie wird durch die Gabe von Noradrenalin induziert (10). Da eine Steigerung des Blutdrucks mit einem erhöhten Risiko für kardiale Begleitkomplikationen einhergeht, sollte die induzierte Hypertonie nur unter einem erweiterten Monitoring der Herz-Kreislauf-Situation des Patienten durchgeführt werden (20).

2.5 Klinische Symptomatik und Klassifikation

Das klinische Leitsymptom einer akuten spontanen SAB ist der so genannte Vernichtungskopfschmerz, ein plötzlich auftretender massiver Kopfschmerz (50). Der Vernichtungskopfschmerz tritt in 80% der Fälle auf (71). Die Patienten berichten von einer bisher nie dagewesenen Intensität des Kopfschmerzes (10). Dieser geht häufig mit Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit und Meningismus einher. Es kann zu einer Bewusstseinsveränderung bis hin zum Koma kommen (3, 10). In einer Studie von Kowalski et al. aus dem Jahr 2004 wurde berichtet, dass in etwa 12% der Fälle die SAB initial als Migräne oder Spannungskopfschmerz fehldiagnostiziert wird (72). Als weitere Differentialdiagnosen kommen beispielsweise der Glaukomanfall oder auch die Dissektion der extrakraniellen A. vertebralis in Betracht (71).

Die Klassifikation der SAB nach Hunt und Hess beruht auf dem Zusammenhang zwischen der initialen Symptomatik und dem Schweregrad der SAB (73) (siehe Tabelle 1).

Grad	Klinische Symptomatik
I	Meningismus und/oder leichte Kopfschmerzen
II	Meningismus, Mäßige bis starke Kopfschmerzen, keine neurologischen Ausfälle, Hirnnervensymptome möglich, keine Bewusstseinsveränderungen
III	Benommenheit, Verwirrtheit, leichtes neurologisches Defizit
IV	Patient ist soporös, neurologisches Defizit mit mäßig bis schwerer Hemiparese, vegetative Störungen möglich
V	Dezerebrationszeichen, Koma, moribund

Tabelle 1 Klassifikation der Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess (73)

In der linken Spalte wird die SAB in den Schweregrad I-V eingeteilt und die rechte Spalte listet die entsprechende klinische Symptomatik auf. Bei Grad I liegen leichte Kopfschmerzen und/oder Meningismuszeichen vor. Bei Grad II sind die Kopfschmerzen mäßig bis stark, Meningismuszeichen vorhanden, keine neurologischen Ausfälle oder Bewusstseinsveränderungen und Hirnnervensymptome sind möglich. Grad III zeichnet sich durch Benommenheit, Verwirrtheit und/oder ein leichtes neurologisches Defizit aus. Bei Grad IV ist der Patient soporös, zeigt ein neurologisches Defizit mit mäßig bis schwerer Hemiparese und/oder vegetativen Störungen. Bei Grad V ist der Patient komatös, moribund und es liegen Dezerebrationszeichen vor. (Quelle modifiziert nach (73))

2.6 Diagnostik

Besteht klinisch Verdacht auf eine SAB ist die Durchführung einer zerebralen Computertomographie (cCT) als Mittel erster Wahl angezeigt (74). Im CT lässt sich eine SAB charakteristischerweise durch eine Hyperdensität im Subarachnoidalraum nachweisen (74) (siehe Abbildung 3). Die Sensitivität der CT liegt nach 24h bei über 90% (75), nach sieben Tagen nur noch bei 50% (76).



Abbildung 3 Subarachnoidalblutung der basalen Zisternen

Die Abbildung zeigt ein kraniales cCT in axialer Schnitfführung auf Höhe der basalen Zisternen. Zu erkennen ist eine Hyperdensität im Bereich der basalen Zisternen (siehe blaue Markierung). Die Temporalhörner der Seitenventrikel zeigen zudem eine Aufweitung und die Gyri stellen sich verschwommen dar (Ausdruck eines Hirnödems). Das dargestellte cCT ist ein klassisches Beispiel für eine SAB mit einer beginnenden Störung der Liquorzirkulation. (Abbildung modifiziert nach (77))

Die computertomographische Morphologie der SAB wird nach Fisher et al. in Grad I-IV eingeteilt (Tab. 2).

Grad	cCT Befund
I	Kein subarachnoidales Blut, keine intraventrikulären Einblutungen
II	Subarachnoidaler Blutsaum <1mm
III	Subarachnoidaler Blutsaum >1mm
IV	intraventrikuläres oder intrazerebrales Hämatom

Tabelle 2 Fisher-Einordnung des Schweregrads einer Subarachnoidalblutung anhand des CT-Befundes (78)

In der linken Spalte wird die SAB in Schweregrad I-IV eingeteilt, die rechte Spalte beschreibt die entsprechenden cCT-Befunde. Bei Grad I zeigt der cCT-Befund kein subarachnoidales Blut und keine intraventrikulären Einblutungen. Bei Grad II ist der subarachnoidale Blutsaum <1mm, bei Grad III ist der subarachnoidale Blutsaum >1mm. Grad IV zeigt ein intraventrikuläres oder intrazerebrales Hämatom im cCT-Befund. (Quelle modifiziert nach Fisher et. al. (78))

Wenn im cCT keine SAB nachgewiesen werden kann, aber die Symptomatik trotzdem auf eine SAB hindeutet, wird eine Lumbalpunktion durchgeführt (79). Die Liquorpunktion sollte frühestens nach 12h und spätestens nach drei Wochen durchgeführt werden (10).

Die CT-Angiographie (CT-A) ist hilfreich, um Aneurysmen lokalisieren zu können (76).

Goldstandard zum Nachweis und zur Lokalisierung einer SAB ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) (76).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. MR-Angiographie (MR-A). Da die MRT bzw. die MR-A jedoch meistens nicht zeitnah für die Diagnostik zur Verfügung stehen, bleibt die cCT als Primärdiagnostik das Mittel der ersten Wahl (80).

Nach einer SAB müssen die Patienten überwacht werden, um typische Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln zu können (32).

2.7 Therapie

Ziel der Akuttherapie ist die Verhinderung einer Aneurysma-Re-Ruptur, welche mit einer hohen Mortalität (70-90%) verbunden ist (50). Eine Blutdrucksenkung sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, um das Risiko für eine Aneurysma-Re-Ruptur zu senken (7). Zur Blutdrucksenkung können z.B. die Medikamente Urapidil, Clonidin und Ca-Antagonisten eingesetzt werden (50). Allerdings muss beachtet werden, dass eine zu starke Senkung des Blutdrucks zur Beeinträchtigung der Hirnperfusion führt (32).

Eine weitere wichtige Basismaßnahme ist die Vermeidung von Stressfaktoren. Das bedeutet eine adäquate Schmerztherapie und Anxiolyse, sowie Bettruhe und die Vermeidung von Agitationen durch Gabe von Antiemetika und Laxanzien (50).

Zur Neuroprotektion sollte vermieden werden, dass es zu einer Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hyponatriämie und Fieber kommt (32).

Die Aneurysmaausschaltung sollte, wenn möglich, innerhalb von 72h nach dem Akutereignis durchgeführt werden (81). Zur Aneurysmaausschaltung stehen zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung: Das endovaskuläre Verfahren (mittels Coiling, stenting oder dem Einbringen anderer Devices) und das mikrochirurgische Verfahren (mittels Clipping, Wrapping, Trapping oder einer Kombination dieser Techniken). Welche der Methoden die „bessere“ Wahl darstellt, wird in der Fachliteratur intensiv diskutiert (50). In der ISAT-Studie („International Subarachnoid Aneurysm Trial“) und der BRAT-Studie („Barrow Ruptured Aneurysm Trial“) wurden beide Verfahren miteinander verglichen (82-84). Bei beiden Studien schneidet das endovaskuläre Coiling bei einjähriger Nachbeobachtungszeit besser ab (50). Nach neun Jahren Nachbeobachtungszeit kommt die BRAT-Studie jedoch zu dem Schluss, dass es beim Coiling häufiger zu erneuten Rupturen und behandlungsbedürftigen Reperfusion des versorgten Aneurysmas kommt (32). Allgemein kann man sagen, dass beide Verfahren zur Aneurysmaausschaltung geeignet sind, und in jedem Fall individuell entschieden werden sollte.

2.8 Komplikationen

Aufgrund der vielen verschiedenen Komplikationen, die infolge einer SAB auftreten können, setzt die intensivmedizinische Therapie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus (47). Wichtige SAB-spezifische Komplikationen sind:

- Persistierender Hydrozephalus
- Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
- SAB-assoziierte Epilepsien
- Inflammatorische Reaktionen
- Neurogenes Lungenödem
- Kardiale Komplikationen
 - ⇒ Neurogene Stress Kardiomyopathie

Die oben genannten Komplikationen beeinflussen neben der verzögerten zerebralen Ischämie (DCI) entscheidend das Outcome der Patienten (4, 47).

Persistierender Hydrozephalus: Der Hydrozephalus entwickelt sich bei etwa 20-30% der Patienten mit SAB (44-46). Ursächlich ist eine Liquorzirkulationsstörung, welche durch intraventrikuläre Blutkoagel (Hydrozephalus occlusus) oder Verklebungen der Granulationes arachnoidae (Hydrozephalus aresorptivus) entsteht (4, 44). Laut Chen et al tritt der Hydrozephalus bei etwa 1/5 der Patienten in der frühen Erkrankungsphase, d.h. in den ersten drei Tagen bzw. zwischen dem 4.-14. Tag der SAB auf. 10-20% der Patienten entwickeln einen Hydrozephalus nach ca. zwei Wochen (44). Die Therapie bei einem akuten Hydrozephalus besteht in einer externen Liquorableitung, während beim chronischen Hydrozephalus die Anlage eines ventrikuloatrialen oder ventrikuloperitonealen Shunts empfohlen wird (32, 44, 85).

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts: Eine weitere, häufige Komplikation der SAB sind Dysnatriämien (47). Etwa 50% aller SAB-Patienten entwickeln eine Hyponatriämie (86), welche das Entstehen von Vasospasmen begünstigt (87). In einer prospektiven Kohortenstudie von Hannon et al. aus dem Jahr 2014 wurden die Ursachen für die Entwicklung einer Hyponatriämie infolge einer SAB untersucht. Dabei kam heraus, dass die häufigste Ursache für eine Hyponatriämie das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) ist (86). Weitere Ursachen sind die Volumentherapie mit hypotonen Lösungen, die Hypovolämie und der ACTH-/Glukokortikoid-Mangel (86). In anderen Studien wird

das zerebrale Salzverlustsyndrom (CSWS) als weitere Ursache genannt (88). Das therapeutische Vorgehen hängt von der zugrundeliegenden Ursache und dem Volumenstatus des Patienten ab (47).

SAB-assoziierte Epilepsien: SAB-assoziierte epileptische Episoden treten in 8-25% der Fälle auf (89, 90) und können sowohl generalisiert als auch fokal oder non-convulsiv verlaufen (47). Vor allem jüngere Patienten (<40 Jahre) sind betroffen (91). Die Epilepsien haben einen negativen Einfluss auf die Morbidität und das langfristige Outcome der Patienten. Außerdem ist die Letalität bei Patienten mit SAB-assoziierten Epilepsien erhöht (92). Therapeutisch folgt man den Empfehlungen zur Behandlung von epileptischen Episoden bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, da für SAB-assoziierte Epilepsien kaum Studien vorliegen (47). In einer Studie von Karamchandani et al. wurde die präventive Gabe von Phenytoin versus Levetiracetam bei SAB-Patienten untersucht. Dabei schnitten beide Antikonvulsiva gleich gut ab (93). Trotzdem wird aktuell bei einer SAB-assoziierten Epilepsie die Gabe von Levetiracetam empfohlen (92).

Inflammatorische Reaktionen: Systemische Entzündungsreaktionen sind ein Phänomen, das als Komplikation bei verschiedenen Arten von akuten Hirnschädigungen vorkommen kann (94). Besonders bei Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erleiden, sind Akute-Phase Reaktionen eine häufig beschriebene Komplikation (94). Jedoch kann es auch bei der aneurysmatischen SAB zu Entzündungsreaktionen wie Fieber und Leukozytose kommen (95-97). Inflammatorische Reaktionen infolge einer SAB sind mit einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten assoziiert (95-97).

Neurogenes Lungenödem: In einer Studie von Inamasu et al aus dem Jahre 2012 entwickelten 16 der 234 untersuchten SAB-Patienten (7%) ein neurogenes Lungenödem (98). Heute dürfte die Inzidenz niedriger sein, da die Triple-H-Therapie (Hypervolämie, Hämodilution und Hypertonie) zur Behandlung von Vasospasmen nicht mehr empfohlen wird, und somit die Gefahr der kardiopulmonalen Dekompensation gesunken sein dürfte (99, 100). Das neurogene Lungenödem ist eine potenziell lebensgefährliche Komplikation, die mit einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten assoziiert ist (101). Die pathophysiologischen Ursachen für die Entstehung eines neurogenen Lungenödems sind nicht vollständig geklärt. Es besteht kein Zusammenhang zu kardiovaskulären Pathologien oder Lungenerkrankungen (102). Man vermutet, dass eine massive

Katecholaminausschüttung infolge der initialen Blutung zur Entwicklung des Lungenödems führt (103). Der durch die SAB ausgelöste ICP-Anstieg führt zur Aktivierung von Hirnarealen die den Sympathikus stimulieren und die Noradrenalin-Freisetzung triggern (103, 104). Noradrenalin aktiviert die α 1-Rezeptoren der Lungengefäße. Dies führt zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Erhöhung des pulmonal-kapillären Drucks. Die Entstehung eines Lungenödems ist die Folge (105). Die hohen Noradrenalin-Spiegel steigern außerdem den Strömungswiderstand im Körperkreislauf und senken das Herzzeitvolumen (47). Wenn die LV-Funktion beeinträchtigt ist, kann auch ein kardiogenes Lungenödem vorliegen, welches die wichtigste Differentialdiagnose des neurogenen Lungenödems darstellt (47). Therapeutisch versucht man zunächst den ICP zu senken. Weitere Maßnahmen sind die Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und die Senkung des intravasalen Volumens (102). Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass eine Hypovolämie zu einer Beeinträchtigung der Hirnperfusion führt (104, 106).

2.8.1 Kardiale Komplikationen

Kardiale Komplikationen stellen mit ca. 14-30% nach dem Hydrozephalus die zweithäufigste Komplikation der SAB dar (47, 48). Es besteht eine Korrelation zwischen dem Auftreten kardialer Ereignisse und dem Schweregrad der SAB (71). Das Outcome der Patienten wird durch die kardialen Komplikationen beeinträchtigt und die Mortalitäts- und Morbiditätsrate steigt deutlich an (71).

Kardiale Auffälligkeiten infolge einer SAB wurden bereits in vielen verschiedenen Studien beschrieben (48, 107-113). Beobachtet wurden u.a. Herzrhythmusstörungen, reversible linksventrikuläre Dysfunktion (Tako-Tsubo-Kardiomyopathie), Myokardinfarkte bis hin zum Herzstillstand (48). Die Symptome treten entweder direkt oder einige Stunden nach dem Blutungsereignis auf (28).

Die kardiale Symptomatik ist unterschiedlich. Troponin-I Erhöhungen (als Marker für eine Myokardnekrose) werden in 20-25% der Fälle beschrieben (107). Bei 10-25% der Patienten mit SAB kommen linksventrikuläre systolische Dysfunktionen vor, welche sich in mehr als 50% der Fälle wieder zurückbilden (107). Die linksventrikuläre Dysfunktion kann jedoch in ihrer Folge auch zu einer Herzinsuffizienz oder einem kardiogenen Lungenödem führen.

EKG-Veränderungen sind bei mehr als 75%, kardiale Arrhythmien bei bis zu 100% der Patienten mit SAB in der Initialphase vorhanden (110, 114, 115). Die häufigsten beobachteten kardialen Arrhythmien stellen die Sinusbradykardie und die Sinustachykardie dar (28). EKG-Veränderungen äußern sich als breite, hohe, meist invertierte T-Wellen (sog. „zerebrale T-Welle“), ST-Hebungen, hohe U-Wellen und QT-Verlängerungen (116-118). Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit von EKG-Veränderungen infolge einer Subarachnoidalblutung nach einer Studie von Chatterjee et al. aus dem Jahr 2011 (119).

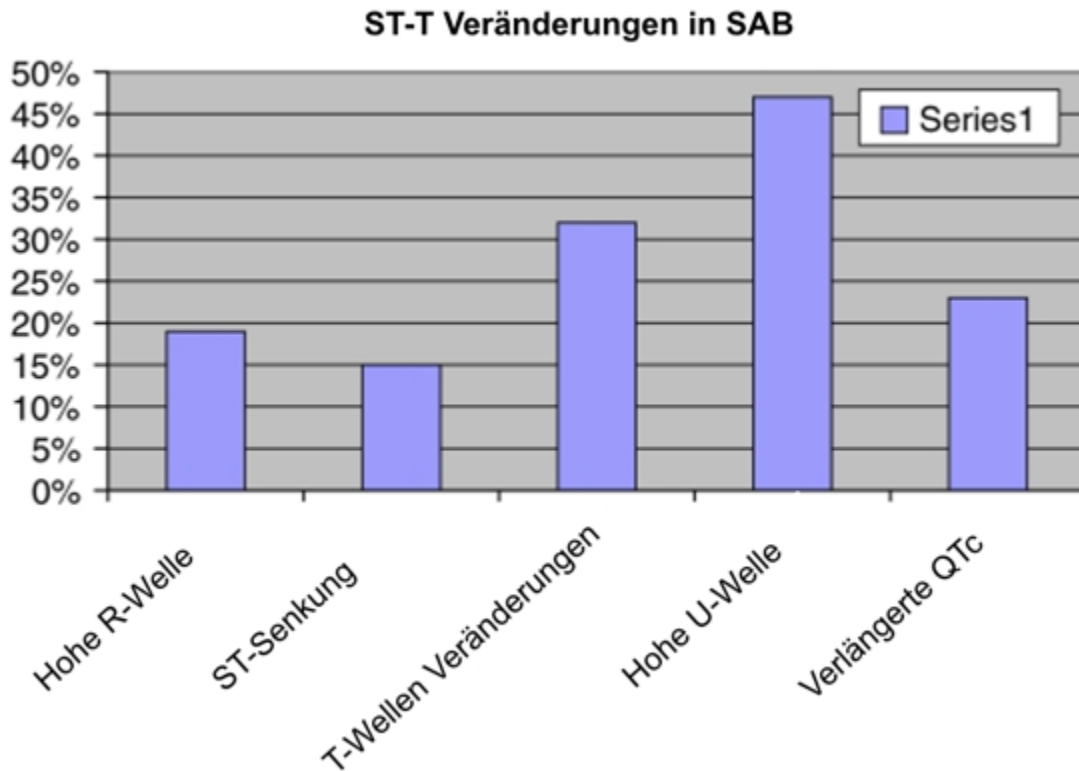


Abbildung 4 Häufigkeit von EKG-Veränderungen bei Subarachnoidalblutung

Das Säulendiagramm stammt aus einer Studie von Chatterjee et al. aus dem Jahr 2011 und zeigt häufige EKG-Veränderungen infolge einer Subarachnoidalblutung. Die Häufigkeit von hohen R-Wellen liegt bei ca. 19%, ST-Senkung ca. 15%, unregelmäßige T-Wellen ca. 32%, hohe U-Wellen ca. 47% und QT-Verlängerung ca. 23%. (Abbildung modifiziert nach (119))

Eine Korrelation zwischen spezifischen EKG-Veränderungen, Troponin-Erhöhung und neurologischen Akutereignis konnte bereits in vielen Studien belegt werden (107).

Aufgrund der EKG-Auffälligkeiten werden Patienten mit SAB oftmals initial fehldiagnostiziert, obwohl diese nur eine Folge der SAB selbst darstellen (119). Die Fehldiagnose eines Myokardinfarktes verzögert dabei die Therapie der SAB (28). SAB-Patienten mit kardialen Veränderungen litten vor dem Blutungsereignis meist an keinerlei Gefäß- oder Herzerkrankungen (107). Anhand des EKG-Bilds ist es jedoch nicht leicht zu unterscheiden, ob die Ursache neurokardiogen ist, oder ob es sich um einen „echten“ Myokardinfarkt handelt (107). In einer Studie von Kono et al. aus dem Jahr 1994 waren bei Patienten mit SAB und ST-Hebung im EKG keine Anzeichen für eine Koronararterienstenose oder Vasospasmus in der Angiographie zu erkennen, obwohl in der Echokardiographie apikale Wandbewegungsstörungen sichtbar waren (120). Greenhoot et al. und Oppenheimer et al. zeigten bei postmortem

durchgeführten histologischen Herzuntersuchungen von SAB-Patienten außerdem typische subendokardiale Kontraktionsbandnekrosen, Kardiomyozytolysen und myofibrilläre Degeneration ohne Anzeichen von arteriosklerotischen Läsionen (121, 122).

Die Ursachen für die SAB-induzierte kardiale Dysfunktion sind nur partiell geklärt und es gibt verschiedene Theorien zur Erklärung der Pathogenese.

Die verbreitetste Theorie ist die Katecholamin-Hypothese. Bei der Katecholamin-Hypothese geht man davon aus, dass eine massiv gesteigerte Adrenalinausschüttung (101), eine Steigerung der hypothalamischen Stimulation (119) und eine erhöhte Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus (123) für die kardialen Komplikationen verantwortlich sind. In einer Studie von Naredi et al. zeigten Patienten mit SAB im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb von 48h einen deutlichen Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration. Die Katecholamine können das Herz aber nicht nur über den Blutweg erreichen, sondern auch über neurale Verbindungen direkt ins Herz ausgeschüttet werden (107). Laut Samuels et al. sind Letztere um ein Vielfaches toxischer (124).

Die gesteigerte Katecholaminausschüttung wird durch das Blutungsereignis ausgelöst und es kommt zu einer myokardialen Überstimulation (47). Durch die Überstimulation ist die Myokardkontraktion und der ATP-Verbrauch erhöht. Dies führt zum Tod von Kardiomyozyten und zu Entzündungsreaktionen, was letztendlich einen negativ inotropen Effekt zur Folge hat (28-30, 47, 125-130). Der negativ inotrope Effekt beeinflusst wiederum den zerebralen Blutfluss und hat negative Auswirkungen auf die Hirnperfusion bzw. kann eine bestehende Minderperfusion weiter begünstigen (50). Dies kann im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von zerebralen Vasospasmen verheerende Folgen für das Outcome der Patienten haben (28). Normalerweise ist unter physiologischen Bedingungen der Mechanismus der zerebralen Autoregulation dafür verantwortlich, die Hirnperfusion bei Blutdruckschwankungen aufrecht zu erhalten. Allerdings ist die zerebrale Autoregulation nach SAB gestört (17, 20). Die genaue Ursache dafür ist unklar (131).

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion nach einer SAB ist von hoher Relevanz, um den Pathomechanismus, der hinter der Entwicklung einer DCI steckt genauer verstehen zu können und um das Outcome von Patienten nach SAB verbessern zu können. Eine klinische Studie von Cremers

et al. konnte bei SAB-Patienten einen Zusammenhang zwischen kardialer Dysfunktion und zerebraler Hypoperfusion in den ersten 24h nach Einlieferung ins Krankenhaus nachweisen (132). In einer Metaanalyse von van der Bilt et al. aus dem Jahr 2009 stellte man außerdem einen Zusammenhang zwischen erhöhten Herzmarkern und einer erhöhten Sterberate, schlechtem Outcome und dem Auftreten einer DCI fest (31).

Möglicherweise spielt also das Herz eine Schlüsselrolle bei der Suche nach Therapiemöglichkeiten, um das Outcome von Patienten nach SAB zu verbessern.

2.8.1.1 Neurogene Stress Kardiomyopathie (NSC)

Unter dem Begriff der Neurogenen Stress Kardiomyopathie versteht man eine Stress-induzierte bzw. im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen auftretende reversible myokardiale Dysfunktion (118). Der NSC liegt eine ähnliche Pathophysiologie zugrunde wie der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTC, Synonyme: „apical ballooning syndrome“, „broken heart syndrome“)(133). Die TTC wurde Anfang der 1990er Jahre zum ersten Mal in der japanischen Bevölkerung entdeckt. Sie wird beschrieben als eine reversible Kardiomyopathie, die mit emotionalen Stress assoziiert ist und bei der keine Erkrankung der Koronararterien vorliegt (118). Der Name „Tako-Tsubo-Kardiomyopathie“ rührt von einer in Japan bekannten Art der Tintenfischfalle. Dabei handelt es sich um einen Krug mit kurzem Hals, welcher dem echokardiographischen Bild dieses Krankheitsbildes ähnlich ist. Im Jahre 2003 wurde von Ako et al. zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und der linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, wie bspw. bei der SAB, beschrieben (134). Er deckte Gemeinsamkeiten auf, wie zum Beispiel, dass die Erkrankung in beiden Fällen reversibel ist und die Angiographie der Koronararterien keine Auffälligkeiten aufweist (134).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer NSC stellen das weibliche Geschlecht, der Schweregrad der SAB, erhöhte Troponin-Konzentrationen und Drogenabusus dar (118). Eine Studie von Lee et al. aus dem Jahre 2016 zeigte eine Gleichverteilung der Geschlechter beim Auftreten einer NSC infolge einer SAB (133).

Die NSC ist fast immer reversibel und zeigt sich durch vorübergehende Veränderungen im EKG (z.B. Blockbilder, Rhythmusstörungen) und erhöhte

Troponin-I Werte (118). 25-75% der SAB-Patienten entwickeln EKG-Auffälligkeiten (28, 135) und bei 10-20% der SAB-Patienten tritt eine linksventrikuläre Dysfunktion auf (136, 137). Langfristige Folgen für das Herz bleiben allerdings unklar, da Langzeitstudien fehlen (47). In der Echokardiographie zeigen sich charakteristische Wandbewegungsstörungen: Ein „Ballonieren“ des linksventrikulären Apex und eine Hyperkontraktilität des basalen Myokards (118).

Das Auftreten einer NSC bei SAB-Patienten hat einen negativen Einfluss auf das neurologische Outcome und es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer DCI (136).

2.9 Ergebnisse bisheriger Studien

Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen zur Therapie der SAB fokussieren sich vor allem auf die Regulation des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und die zerebralen Gefäße (9, 14-16). Auch bisherige experimentelle Studien haben sich vor allem auf die Rolle der zerebralen Gefäße in Bezug auf die Hypoperfusion konzentriert (138-141). Der Einfluss der Herzfunktion auf die Hirnperfusion wurde bisher noch nicht in experimentellen Studien untersucht. Dabei gibt es Studien, die Anlass zu der Vermutung geben, dass das Herz eine größere Rolle spielt als bisher angenommen. Beispielsweise wurde das Herzzeitvolumen (englisch: cardiac output, CO) bei klinischen Studien an Probanden mit Herzinsuffizienz untersucht und dabei festgestellt, dass das Herzzeitvolumen den zerebralen Blutfluss sowohl kurz- als auch langfristig beeinflusst (18, 21, 23-25, 27). In weiteren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Dysfunktion und kognitiver Beeinträchtigung festgestellt werden (19, 22, 26). Unter physiologischen Bedingungen gleicht das Gehirn Auswirkungen der Herzfunktion auf die Hirnperfusion durch die zerebrale Autoregulation aus. Bei SAB-Patienten wird die neurokardiale Kopplung unterbrochen (28, 29), sodass die Autoregulation des Gehirns gestört ist und die Auswirkungen der kardialen Komplikationen auf die Hirnperfusion nicht mehr ausgeglichen werden können (17, 20). Eine klinische Studie von Cremers et al. stützt diese Annahme. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Assoziation zwischen kardialer Dysfunktion und zerebraler Hypoperfusion bei SAB-Patienten innerhalb der ersten 24h nach Einlieferung ins Krankenhaus (132).

Ob die kardialen Komplikationen, die im Rahmen der Neurogenen Stress Kardiomyopathie auftreten, einen Einfluss auf die Hirnperfusion haben, ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist jedoch, dass das Auftreten einer NSC bei SAB-Patienten einen negativen Einfluss auf das neurologische Outcome hat (136).

Basierend auf den oben ausgeführten Erkenntnissen ist anzunehmen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Hirnschädigung und kardialer Dysfunktion bestehen könnte, und dass die Untersuchung dieses Zusammenhangs von hoher klinischen Relevanz ist (29).

2.10 Experimentelle Subarachnoidalblutung

Um die Pathophysiologie der aneurysmatischen SAB zu untersuchen, sind Tiermodelle notwendig, bei denen es wie beim Menschen zu einer zerebralen Hypoperfusion infolge der experimentellen SAB-Induktion kommt. Das Mausmodell ist mittlerweile ein etabliertes experimentelles Modell, bei dem diese Voraussetzung zutrifft (142-144).

Experimentelle Forschung zur Subarachnoidalblutung an Mäusen wird bereits seit den neunziger Jahren betrieben, und die Anzahl der Studien hat seitdem stetig zugenommen (12). Mäuse sind neben Ratten und Hasen die am häufigsten verwendeten Spezies zur experimentellen Untersuchung der Subarachnoidalblutung (12). Der Vorteil von Mäusen gegenüber Ratten und Hasen ist, dass aufgrund der Gentechnik eine große Anzahl genetisch gleicher Stämme verfügbar ist (145). Als Nachteil sei die Komplexität der operativen Technik aufgrund der vergleichsweise kleinen Größe der Mäuse zu nennen (145).

Eine Möglichkeit zur Induktion der Subarachnoidalblutung bei Mäusen ist das Endovaskuläre Fadenperforationsmodell (145-147), wie es auch in dieser experimentellen Studie angewandt wird. Weitere Möglichkeiten zur experimentellen Induktion einer SAB stellen die Durchtrennung einer intrazisternalen Vene (148) oder die Injektion von Blut in den Subarachnoidalraum bzw. die zerebralen Ventrikel dar (149-151).

Die Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung lässt sich bei Mäusen, vor allem bezogen auf den zeitlichen Verlauf, nicht hundertprozentig mit der von Menschen vergleichen. Bei Mäusen ist der Peak der zerebralen Perfusionsstörungen und des Auftretens von zerebralen Vasospasmen zum Zeitpunkt drei Tage nach SAB zu verzeichnen (147, 152, 153), während sie bei Menschen erst 7-10 Tage nach dem initialen Blutungsereignis auftreten (143).

Trotzdem kommt das Endovaskuläre Fadenperforationsmodell von den o.g. experimentellen Methoden der Pathophysiologie beim Menschen wohl noch am nächsten (145, 154). Bei dieser Methode wird operativ ein Faden in die Arteria Carotis externa eingeführt und über die Arteria carotis interna nach intrakranial vorgeschoben, bis es an der Teilungsstelle der Arteria cerebri media zur Perforation kommt und schließlich zur Einblutung in den Subarachnoidalraum führt (145). Ein weiterer Vorteil des Endovaskulären Fadenperforationsmodells ist, dass es die frühe

Pathophysiologie nachbildet, die wahrscheinlich essentiell für die Entwicklung einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie ist. Die Methode wurde 1995 von Bederson et al. zum ersten Mal beschrieben und an Ratten angewandt (58). Auch Veelken et al. veröffentlichte 1995 eine Publikation, bei der die Methode beschrieben und an Ratten angewandt wurde (155). 1999 wurde die Methode dann von Kamii et al. zum ersten Mal bei Mäusen angewandt (147).

Die meisten experimentellen Studien an Mäusen, die sich bisher mit der Forschung zur EBI und DCI infolge einer SAB beschäftigt haben, konzentrierten sich vor allem auf die Rolle der zerebralen Gefäße und die Entwicklung von Vasospasmen (141, 146, 148-151). Dass das Mausmodell jedoch wahrscheinlich auch zur Untersuchung der neuro-kardialen Achse geeignet ist, zeigt die Tatsache, dass sich bei Mäusen sieben Tage nach SAB-Induktion Zeichen von Myokardschädigung im histologischen Präparat nachweisen ließen (125, 156, 157).

3. Material und Methoden

Die Tierversuche wurden nach Zustimmung der zuständigen Behörde (Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz) durchgeführt und die Richtlinien des Tierschutzgesetzes (TierSchG) wurden eingehalten. Alle gültigen internationalen, nationalen und institutionelle Richtlinien für den Umgang mit Tieren wurden befolgt.

3.1 Studiendesign

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Herzfunktion und der Hirnperfusion in den ersten sieben Tagen nach einer Subarachnoidalblutung im Mausmodell.

20 weibliche Mäuse werden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: eine SAB-Gruppe (n=13) und eine Kontrollgruppe (n=7).

Die SAB wird durch Anwendung des Endovaskulären Fadenperforationsmodells induziert. Anschließend werden in festgelegten Zeitabständen folgende Parameter bestimmt:

- Hirnperfusion
- Intrakranieller Druck (ICP)
- Blutdruck
- Herzfrequenz und Herzrhythmus
- Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)

Die Hirnperfusion wird mithilfe des Laser Speckle Imaging Verfahrens ermittelt (detaillierte Darstellung unter 3.4.6).

Mithilfe der Echokardiographie können die Herzparameter ermittelt werden und somit einen Rückschluss auf die Herzfunktion der Maus geben (detaillierte Darstellung unter 3.4.7).

Im Anschluss werden die gewonnenen Daten mithilfe von Microsoft Excel Version 16.43 (Redmond, Washington, USA), GraphPad Prism software (La Jolla, Kalifornien, USA) und Sigma Plot version 12.5 (Systat Software Inc., San Jose, Kalifornien, USA) ausgewertet.

Das Studiendesign ist in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

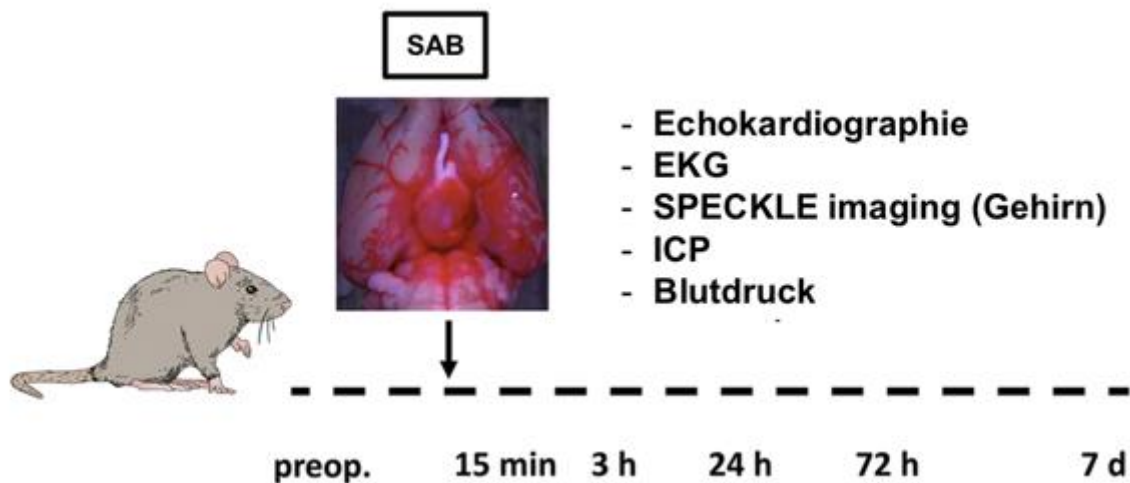


Abbildung 5 Darstellung des Studiendesigns

Die Abbildung zeigt auf einer Skala die verschiedenen Zeitpunkte (preop, 1h, 3h, 24h, 72h, 7d), zu denen die jeweiligen Messungen (Echokardiographie, EKG, SPECKLE imaging, ICP-Messung, Blutdruck-Messung) durchgeführt wurden. Links ist eine Maus als Versuchstier dargestellt. Der Pfeil markiert auf der Skala den Zeitpunkt der Operation und darüber sieht man ein klinisches Bild eines Maushirns mit Subarachnoidalblutung in der horizontalen Schicht. Abbildung erstellt und zur Verfügung gestellt von Stefan Kindel, Universitätsmedizin Mainz.

3.2 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

In unserer experimentellen Studie wurden weibliche C57BL/6N Mäuse (Janvier, Saint-Berthevin Cedex, Frankreich; Alter: 11-12 Wochen) untersucht. Es wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert.

Die Mäuse wurden in kontrollierter Umgebung gehalten (12h Tag/Nacht – Zyklus; 23 +- 1°C, 30 +-1 Pa, 67 +- 1 LW/h, 55% +- 5% Luftfeuchtigkeit). Freier Zugang zu Futter (Altromin, Lage, Deutschland) und Wasser wurde zugänglich gemacht.

Um einen Rückschluss auf den gesundheitlichen Zustand der Maus zu erlangen wurde täglich das Gewicht mithilfe einer handelsüblichen Gewichtswaage kontrolliert.

Zudem wurde ein Neuroscore (0-29 Punkte, mit 0= kein neurologisches Defizit; 29= schweres neurologisches Defizit) und ein Komfortscore (0-28, mit 0= guter Allgemeinzustand; 29= sehr schlechter Allgemeinzustand) 2 Tage vor Versuchsbeginn, sowie an Tag 1, 3 und 7 nach der SAB bzw. Kontroll-Operation ermittelt (Siehe Anhang/Scoresheet).

3.3 Versuchsprotokoll

	Messung von...
2 Tage präop	<ul style="list-style-type: none"> - Gewicht - Neuroscore - Comfortscore - Herzfrequenz - Blutdruck
1 Tag präop	<ul style="list-style-type: none"> - Gewicht - Neuroscore - Comfortscore - Herzfrequenz - Blutdruck
op	<ul style="list-style-type: none"> - Gewicht - Temperatur (preop, 15min postop) - ICP (preop, peak, plateau, 15min postop) - Hirnperfusion (15min postop) - Echokardiographischen Parametern (15min postop) - EKG (15min postop)
3h postop	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur - ICP - Hirnperfusion - Echokardiographischen Parametern - EKG
24h postop	<ul style="list-style-type: none"> - Gewicht - Temperatur - ICP - Neuroscore - Comfortscore - Blutdruck - Hirnperfusion - Echokardiographischen Parametern - EKG
72h postop	<ul style="list-style-type: none"> - Gewicht - Temperatur - ICP - Neuroscore - Comfortscore - Herzfrequenz - Blutdruck - Hirnperfusion - Echokardiographischen Parametern - EKG
7d postop	<ul style="list-style-type: none"> - Gewicht - Temperatur - ICP - Neuroscore - Comfortscore - Herzfrequenz - Blutdruck - Hirnperfusion - Echokardiographischen Parametern - EKG

Tabelle 3 Versuchsprotokoll

3.4 Versuchsdurchführung

Um die Tiere an die Messungen zu gewöhnen und eine Verfälschung der Parameter durch mögliche Stressreaktionen zu vermeiden, wurde jeweils zwei Tage und einen Tag präoperativ das Gewicht, die Herzfrequenz, der Blutdruck sowie die Neuro- und Comfortscores bestimmt.

3.4.1 Herzfrequenz und Blutdruck

Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden in festgelegten Zeitabständen (siehe Versuchsprotokoll) durch ein Maus- und Ratten- Schwanzmanschettensystem der Marke Kent Scientific CODA Monitor gemessen.

3.4.2 Anästhesie

Die Messung der zerebralen Perfusion, die SAB-Induktion, die echokardiographische Untersuchung und die transkardiale Perfusion wurden unter Allgemeinnarkose durchgeführt. Zur Narkoseeinleitung wurden die Mäuse für 1min in eine Kammer mit einem Volumenanteil von 4% (v/v) Isofluran (Abbvie, Wiesbaden, Germany) gesetzt und danach wurde die Narkose mit einem Narkosegemisch von 2%igen (v/v) Isofluran und 40% O₂ per inhalationem in der spontan atmenden Maus aufrechterhalten. Dieses Vorgehen wurde bereits in vorherigen Studien beschrieben (154).

Zur Schmerzbehandlung wurde den Tieren Buprenorphin (Indivior, Slough, Berkshire, UK, 0,1mg/kg KG) dreimal täglich alle 6-8h subkutan injiziert. Die erste Injektion erfolgte vor der SAB-Induktion bzw. Kontroll-Operation. Zusätzlich zur Buprenorphin-Gabe wurde den Mäusen prä- und postoperativ 1ml Natriumchlorid-Lösung subkutan verabreicht.

3.4.3 Kontrolle der Temperatur

Nach Narkoseeinleitung wurde rektal eine Temperatursonde eingeführt. Die Körpertemperatur der Maus wurde während der jeweiligen Messungen kontrolliert und mit Hilfe einer Heizplatte (Physitemp Instruments LLC, Clifton, New Jersey, USA) und Infrarotlampe mit einer Zieltemperatur von 36° Celsius konstant gehalten.

Nach Beendigung der jeweiligen Messungen wurden die Mäuse für eine Stunde in einem Inkubator platziert. In dem Inkubator wurde eine Temperatur von 36°Celsius

(IC8000, Draeger, Lübeck, Germany) aufrechterhalten, um eine Hypothermie zu verhindern.

3.4.4 Hirndruckmessung

Die SAB wird unter ständiger Kontrolle des intrakraniellen Drucks mithilfe einer intrakraniellen Drucksonde (Codman, Johnson & Johnson, Raynham, Massachusetts, USA) induziert. Die narkotisierte Maus wird dafür zunächst auf einer Heizplatte in Bauchlage fixiert. Anschließend wird die Kopfhaut mithilfe einer Schere eröffnet und eine Bohrung durch die Schädelkalotte mithilfe eines zahnmedizinischen Handstückes durchgeführt. Die ICP-Sonde wird vorsichtig durch das Bohrloch epidural in die rechte Frontalregion platziert und mithilfe von zahnmedizinischem Zement (Dentsply) fixiert. Die intrakraniellen Druckwerte können nun am Monitor abgelesen werden. Nachdem der Zement getrocknet ist, kann die Maus in Rückenlage umgedreht werden.

Nach Beendigung der Perfusionsmessung wird die ICP-Sonde entfernt und die Hautwunde mit 6/0 Prolene (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) zugenäht (145).

3.4.5 Endovaskuläres Fadenperforationsmodell

Zur Induktion der SAB wird die Maus in Rückenlage auf der Wärmeplatte fixiert. Durch eine Hautinzision wird die linke A. carotis externa und die linke A. carotis communis freipräpariert. Anschließend wird die linke A. carotis externa mit einer Ligatur (6/0 PERMA-HAND Seide, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) abgebunden. Ein Clipping der linken A. carotis communis und der linken A. carotis interna wird durchgeführt. Im Anschluss wird ein Faden (5/0 Prolene, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) in die linke A. carotis externa eingeführt, die Ligatur zugezogen und die Clips entfernt. So kann der Faden durch die A. carotis interna nach intrakraniell vorgeschoben werden, wo das Blutgefäß intrakraniell perforiert wird (siehe Abbildung 6). Indikator für eine erfolgreiche intrakranielle Perforation und damit Induktion einer SAB ist ein rascher und deutlicher Anstieg des intrakraniellen Drucks (141, 146, 154). Anschließend wird die Wunde mit 6/0 Prolene (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) zugenäht.

In der Kontrollgruppe (sham) wurde eine identische OP durchgeführt, jedoch ohne Verschieben des Fadens nach intrakraniell und somit ohne endovaskuläre Perforation.

Das Endovaskuläre Fadenperforationsmodell wurde bereits in vorherigen experimentellen Studien angewandt und beschrieben (145, 146, 154).

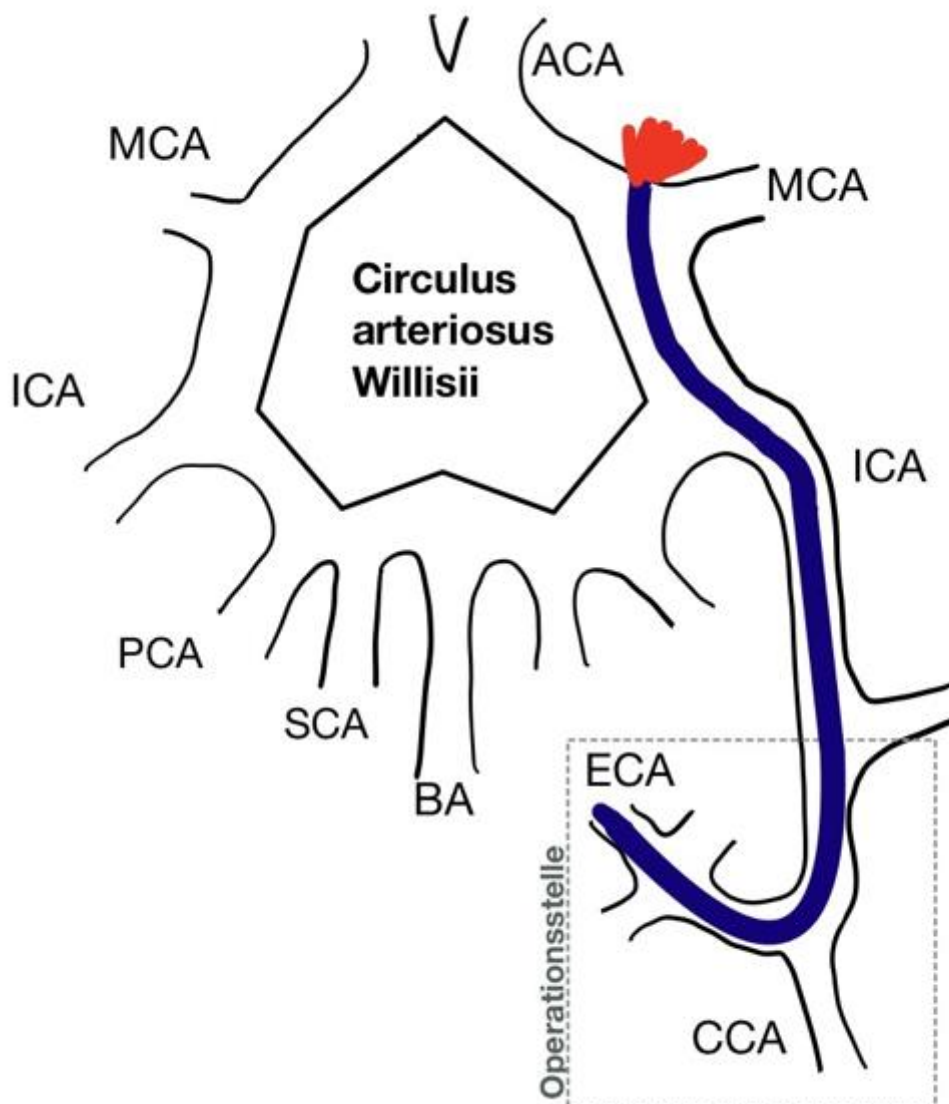


Abbildung 6 Darstellung des Vorgehens beim Endovaskulären Perforationsmodell

Die Abbildung zeigt schematisch das Einfädeln eines Fadens (blau) in die A. carotis externa und den Verlauf des Fadens über die A. carotis interna nach intrakraniell bis zum Circulus arteriosus Willisii. An der Teilungsstelle zwischen A. carotis interna/A. cerebri media ist die Perforation durch den Faden dargestellt (rot). (ICA=A. carotis interna, ACA=A. cerebri anterior, MCA=A. cerebri media, ECA= A. carotis externa, CCA=A. carotis communis, BA= A. basilaris, SCA= A. cerebellaris superior, PCA= A. cerebri posterior). Abbildung modifiziert nach Bühler et al. (158).

3.4.6 Messung der Hirnperfusion

In unserer experimentellen Studie verwendeten wir ein Laser-Perfusions-Fotometer (MoorFLPI-2-blood flow imager, Köln, Deutschland) um die kortikale Hirnperfusion

durch die intakte Hirnkalotte zu visualisieren. Die Laser-Speckle-Messung wurde vor SAB-Induktion und 15min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage danach durchgeführt. Zur Visualisierung der Hirnperfusion wird der Kopf der Maus in Bauchlage mithilfe eines Stereotaxis-Gestell immobilisiert (Stoelting CO, Illinois, USA). Durch eine mittige Inzision wird die Hirnkalotte dargestellt. 60 Perfusions-Bilder und die korrespondierenden Fotografien werden mit einer Geschwindigkeit von einem Bild pro Sekunde erstellt. Nach den Messungen wird die Haut über der Schädelkalotte mit 6/0 Prolene (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) wieder verschlossen. In Abbildung 4 ist der Versuchsaufbau grafisch dargestellt.

Die hieraus gewonnenen Daten haben wir mithilfe der Moor Review Software (moorFLPI Full-Field Laser Perfusion Imager Review Version 4.0) analysiert und ausgewertet. Dafür wird ein „Mittelwert“ der Bilder aus den 60 Bildern ermittelt. Die Region of Interest (ROI) von 3mm Durchmesser wurde auf Höhe des Versorgungsgebietes der linken A. cerebri media festgelegt. Veränderungen der Perfusion werden relativ zur Ausgangsperfusion angegeben.

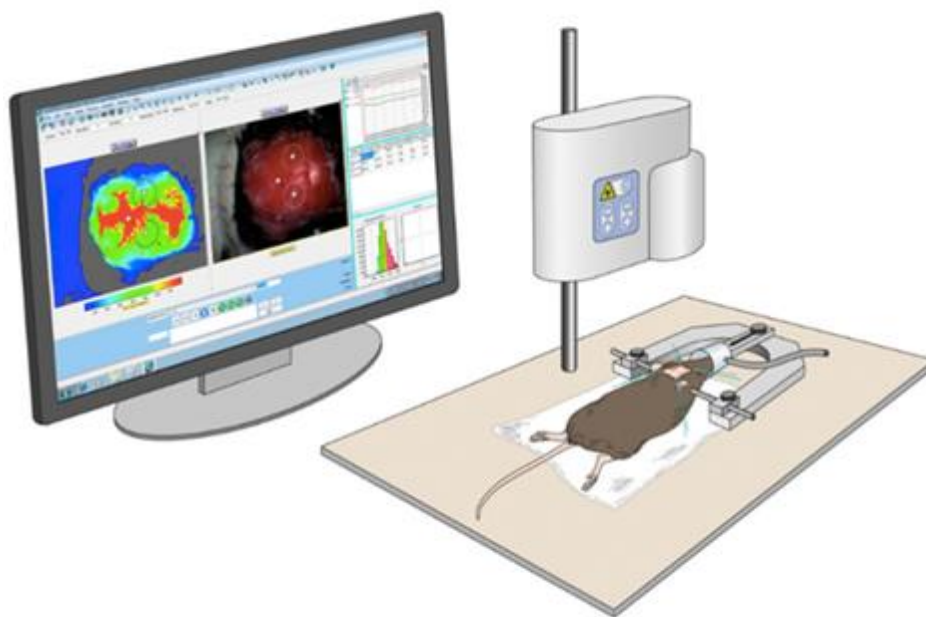


Abbildung 7 Darstellung des Versuchsaufbaus beim Laser SPECKLE imaging

Die narkotisierte Maus wird in Bauchlage auf einer Wärmeplatte gelagert. Der Kopf wird mit einem Stereotaxis-Gestell fixiert. Die freigelegte Schädelkalotte wird von oben von einem Laser-Perfusions-Fotometer beleuchtet. Links ist der Bildschirm mit der Analysesoftware zu sehen. Die Software ermittelt die Perfusion des Maushirns. (Quelle modifiziert nach Neulen et al. (143), Abbildung erstellt und zur Verfügung gestellt von Stefan Kindel, Universitätsmedizin Mainz)

3.4.7 Ermittlung der Herzparameter

Die Herzfunktion wurde mittels transthorakaler Echokardiographie (Vevo3100, VisualSonics, FujiFilm, Toronto, Canada) untersucht. Die Mäuse waren während der Messung anästhesiert (1,2-1,5% Isofluran) und die Körpertemperatur wurde durch ein integriertes Heizsystem des Ultraschallgerätes konstant bei 36° Celsius gehalten. Ausgestattet mit einem linearen Schallwandler von 38MHz (MZ 400) wurden die Bilder bei einer Bildrate von über 200 Bildern pro Sekunde aufgenommen. Die Atemfrequenz und ein Einkanal-EKG wurden währenddessen überwacht. B-Mode (englisch für brightness modulation) und M-Mode (englisch für motion) der parasternalen langen und kurzen Achse wurden erfasst, um Bewegungen einzelner Herzmuskelbereiche und der Herzklappen zu untersuchen. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

Die anschließende Analyse der Daten wurde mit VevoLab Software (VisualSonics, FujiFilm, Toronto, Canada) durchgeführt. Um einen Rückschluss auf die Herzfunktion zu erlangen wurde mithilfe der echokardiographischen Daten die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das Linksventrikuläre Enddiastolische Volumen (LVEDV), das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen bestimmt.

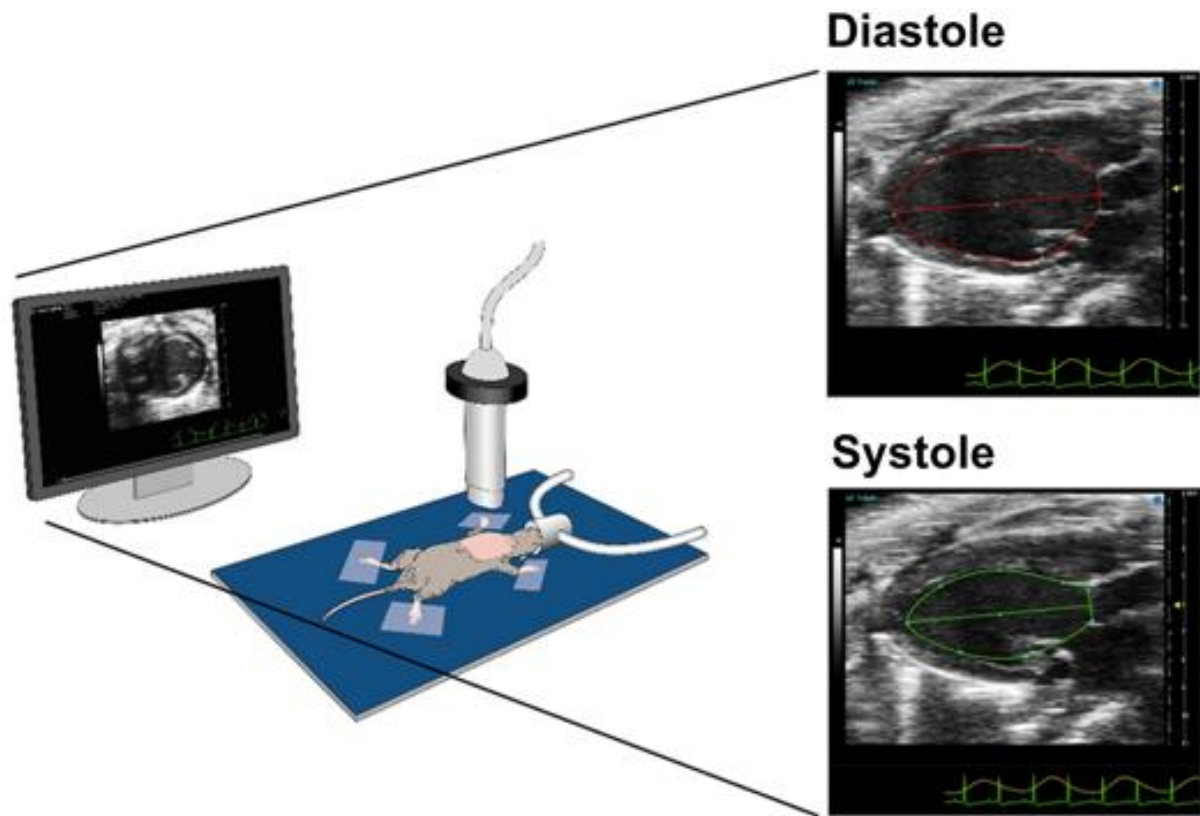


Abbildung 8 Darstellung des Versuchsaufbaus bei der Echokardiographie

Die narkotisierte Maus wird in Rückenlage auf einer Wärmeplatte an allen vier Extremitäten fixiert. Der Kopf der Maus liegt in einer Vorrichtung zur Inhalation des Narkosegemischs. Der lineare Schallwandler nimmt die Bilder auf Brusthöhe auf. Links zeigt der Bildschirm die aufgenommenen Ultraschallbilder, welche in der rechten Spalte nochmal vergrößert dargestellt sind. Das Ultraschallbild zeigt einmal die Herzkammer in der Diastole (oberes Bild) und einmal in der Systole (unteres Bild). Die Region of Interest wurde farblich markiert. Abbildung erstellt und zur Verfügung gestellt von Stefan Kindel, Universitätsmedizin Mainz.

3.4.8 Perfusion

Sieben Tage nach SAB-Induktion wurden die überlebenden Mäusen im Anschluss an die letzte Echokardiographische Messung mittels transkardialer Perfusion unter tiefer Narkose (induziert mittels 5g/gKG Midazolam, 0,5g/gKG Metomidin und zusätzlich 30ng/gKG Fentanyl) euthanisiert (146).

3.5 Statistik

Die Ergebnisse wurden zunächst in Excel-Tabellen (Microsoft Excel Version 16.43, Redmond, Washington, USA) zusammengefasst.

Für die deskriptive Statistik und statistische Power-Analyse wurde das Programm Sigma Plot version 12.5 (Systat Software Inc., San Jose, Kalifornien, USA) verwendet. Die Daten werden als absolute Zahlenwerte mit der entsprechenden Einheit als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

Mithilfe des Kolmogorow-Smirnow Normalitäts-Test wurden die Variablen auf Normalverteilung untersucht.

Bei einer Normalverteilung der Variablen wurde zur Ermittlung von statistisch signifikanten Messunterschieden zwischen den beiden Gruppen (SAB vs sham) ein students t-test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Daten wurde zum Vergleich der Variablen zwischen den beiden Gruppen (SAB vs sham) ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Ein p-Wert von <0.05 (two-tailed) wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Ergebnisse werden in Fehlerbalkendiagrammen graphisch dargestellt.

Für die Korrelationsanalysen wurde mit GraphPad Prism software (La Jolla, Kalifornien, USA) gearbeitet. Statistisch signifikante Korrelationen wurden bei normalverteilten Daten mithilfe des Pearson's Korrelationskoeffizienten ermittelt, bei nicht normalverteilten Daten mithilfe des Spearman's Korrelationskoeffizienten. Auch hier wurde ein p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant eingestuft.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen werden in einem Korrelationsdiagramm graphisch dargestellt.

Die Stichprobengröße wurde auf Basis der Mortalitätsraten bereits durchgeführter experimenteller SAB Studien kalkuliert (143, 144). Dabei wurde eine statistische Power-Analyse mit Alpha=5%, Power=80% und einem angenommenen Korrelationskoeffizienten von 0.85 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Mortalität

Zwei SAB-Tiere und eine sham-Maus starben innerhalb der ersten 3 Stunden nach der SAB- bzw. Kontroll-Operation. Eine weitere SAB-Maus starb innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation. Diese verstorbenen Tiere wurden nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

Von den verbleibenden zehn SAB-Mäusen zeigte ein Tier ein subdurales Hämatom der linken Hemisphäre, weshalb auch dieses Tier aus der Studie ausgeschlossen werden musste. Somit blieben neun SAB- und sechs sham- Tiere übrig.

Eine weitere SAB-Maus wurde am dritten Tag nach der Operation tot im Käfig aufgefunden und weitere drei SAB- und drei sham-Tiere starben am vierten Tag nach der OP.

Die statistische Analyse wurde in der SAB-Gruppe mit n=9 Mäusen für die Zeitpunkte bis 24 Stunden nach SAB-Induktion, n=8 Mäuse für den Zeitpunkt 72 Stunden nach SAB-Induktion und n=5 Mäuse zum Zeitpunkt 7 Tage nach SAB-Induktion durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurde die Auswertung mit einer Gruppengröße von n=6 Mäusen für die Zeitpunkte bis 72 Stunden nach der OP und n=3 Mäuse zum Zeitpunkt 7 Tage nach der OP durchgeführt.

In der Kontrollgruppe konnte die Hirnperfusion bei einer Maus zum Zeitpunkt sieben Tage nach SAB und bei zwei Mäusen zum Zeitpunkt 72h nach der Operation, sowie die Herzparameter bei einer Maus zu den Zeitpunkten vor der Operation und 15min nach der Operation aus technischen Gründen nicht bewertet und daher in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

4.2 Körpergewicht

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Entwicklung des Körpergewichts in der SAB- im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (SAB- vs. sham, präoperativ: 20.0 ± 0.5 g vs. 18.9 ± 0.1 g, $p < 0.05$, Tag 1 postoperativ: 18.5 ± 0.3 vs. 18.1 ± 0.4 g; Tag 3 postoperativ: 17.1 ± 0.7 vs. 15.8 ± 0.5 g; Tag 7 postoperativ: 19.1 ± 0.4 vs. 19.0 ± 1.0 g). Allerdings fällt auf, dass die Tiere postoperativ eher an Gewicht verloren, wenn auch nur geringfügig. Außerdem gab es einen kleinen Unterschied ($\sim 5\%$, $p < 0.05$) zwischen dem Körpergewicht der beiden Gruppen präoperativ.

4.3 Intrakranieller Druck (ICP)

Bei den präoperativen ICP-Werten war kein signifikanter Unterschied zwischen SAB- und sham-Gruppe nachweisbar. Die SAB-Induktion führte zu einem rapiden, signifikanten Anstieg des intrakraniellen Drucks in der SAB-Gruppe (peak, SAB: 71.3 ± 9.7 , sham 11.3 ± 2.5 mmHg, $p < 0.001$). In den darauffolgenden Minuten bzw. Stunden (15min, 3h, 24h) fiel der ICP in der SAB-Gruppe langsam auf präoperative Werte ab, war im Vergleich zur Kontrollgruppe aber dennoch signifikant erhöht. Nach 72h hat sich der ICP der SAB- Gruppe der Kontrollgruppe weitestgehend angeglichen. Bei allen SAB-Mäusen und keiner der sham-Mäuse zeigte sich ein subarachnoidales Hämatom im Laser SPECKLE imaging, woraus sich schlussfolgern lässt, dass die SAB-Induktion erfolgreich verlief. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt.

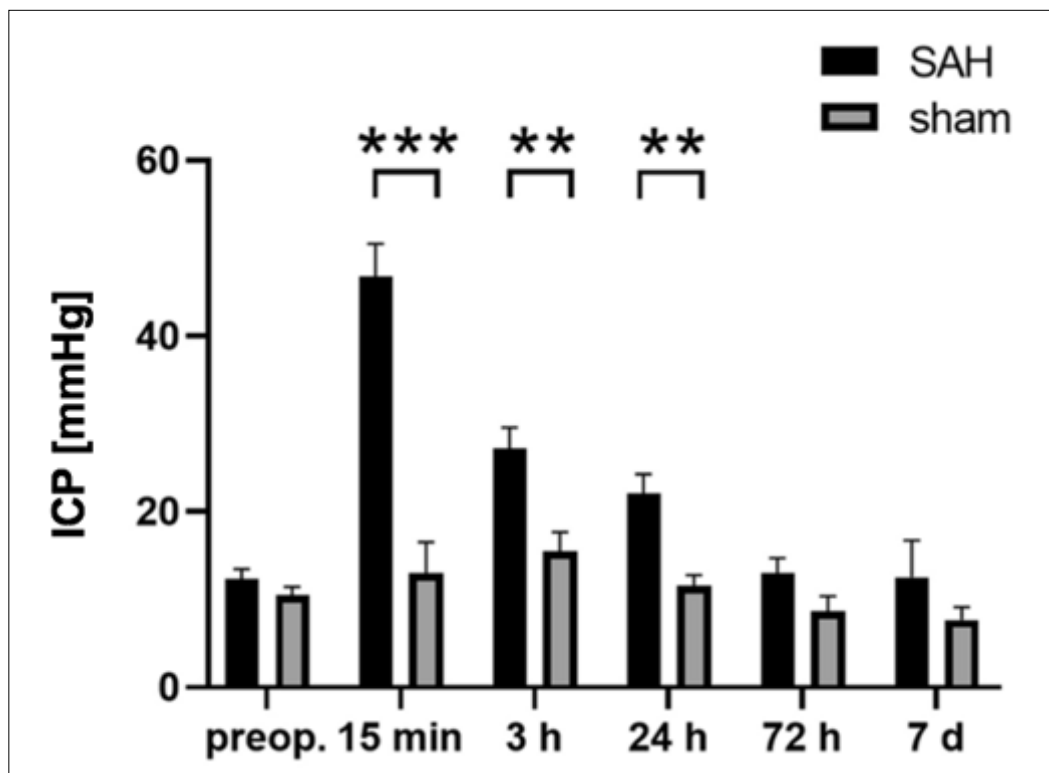


Abbildung 9 ICP-Ergebnisse

Das Diagramm zeigt die ICP-Werte in SAB (SAH)- und sham- Tieren vor der OP und 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=6 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min,3h,24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U Test bzw. students t-test)

ICP=Intrakranieller Druck (engl.: intracranial pressure), SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.4 Hirnperfusion

Ziel unserer Arbeit ist zum einen, zu untersuchen, ob die induzierte SAB im Mausmodell zu einer Veränderung der Hirnperfusion (englisch: cerebral perfusion) führt.

Die Hirnperfusionswerte wurden mithilfe des Laser SPECKLE imaging Verfahrens bestimmt. Die Veränderungen der Perfusion werden relativ zur Ausgangspfusion angegeben. 15min nach SAB-Induktion kam es zu einer signifikanten Reduktion der Hirnperfusion in der SAB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf bis 72 Stunden nach SAB ist die Hirnperfusion im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls leicht reduziert, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

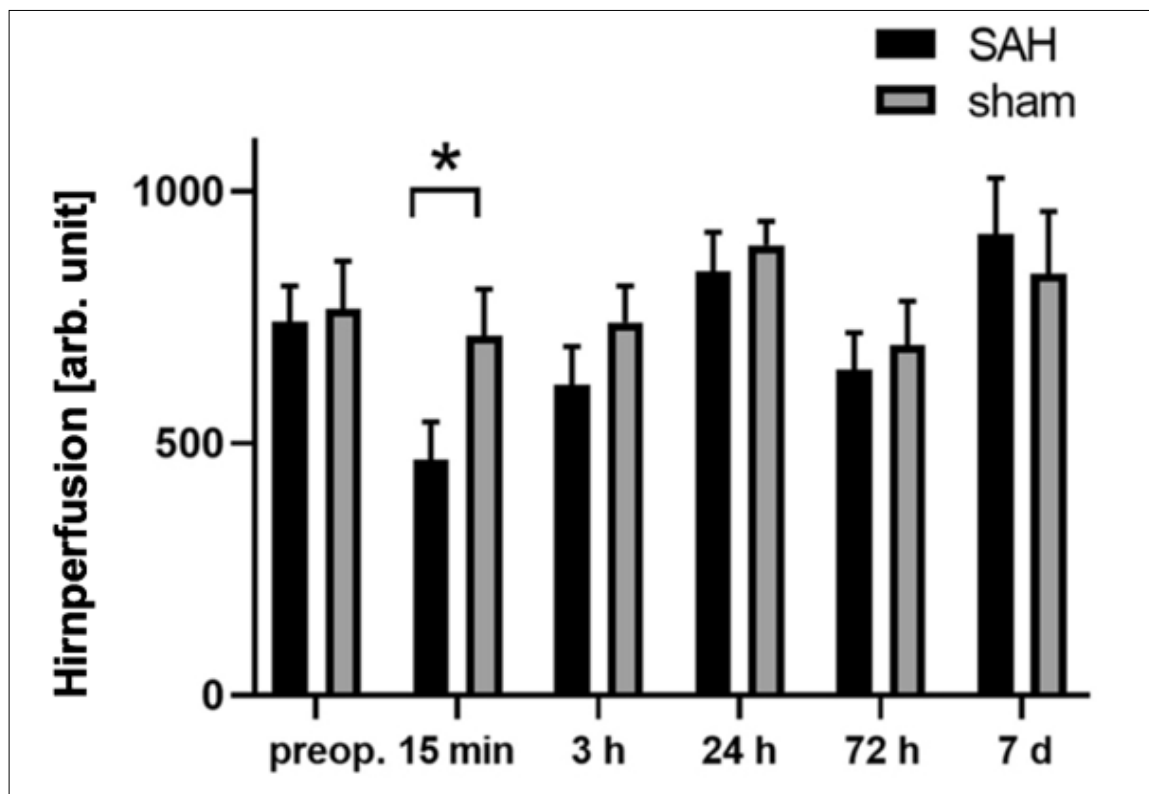


Abbildung 10 Hirnperfusion- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt die Perfusionswerte in SAB (SAH)- und sham- Tieren vor der OP und 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=6 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h und 24h postoperativ, n=4 zum Zeitpunkt 72h postoperativ; n=2 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

*p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (Mann-Whitney U Test bzw. students t-test)

arb. units= Willkürliche Einheit (engl.: arbitrary units), SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.5 Mittlerer Arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (englisch: mean arterial pressure, MAP) verringerte sich postoperativ in beiden Gruppen (SAB und sham), jedoch ohne signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

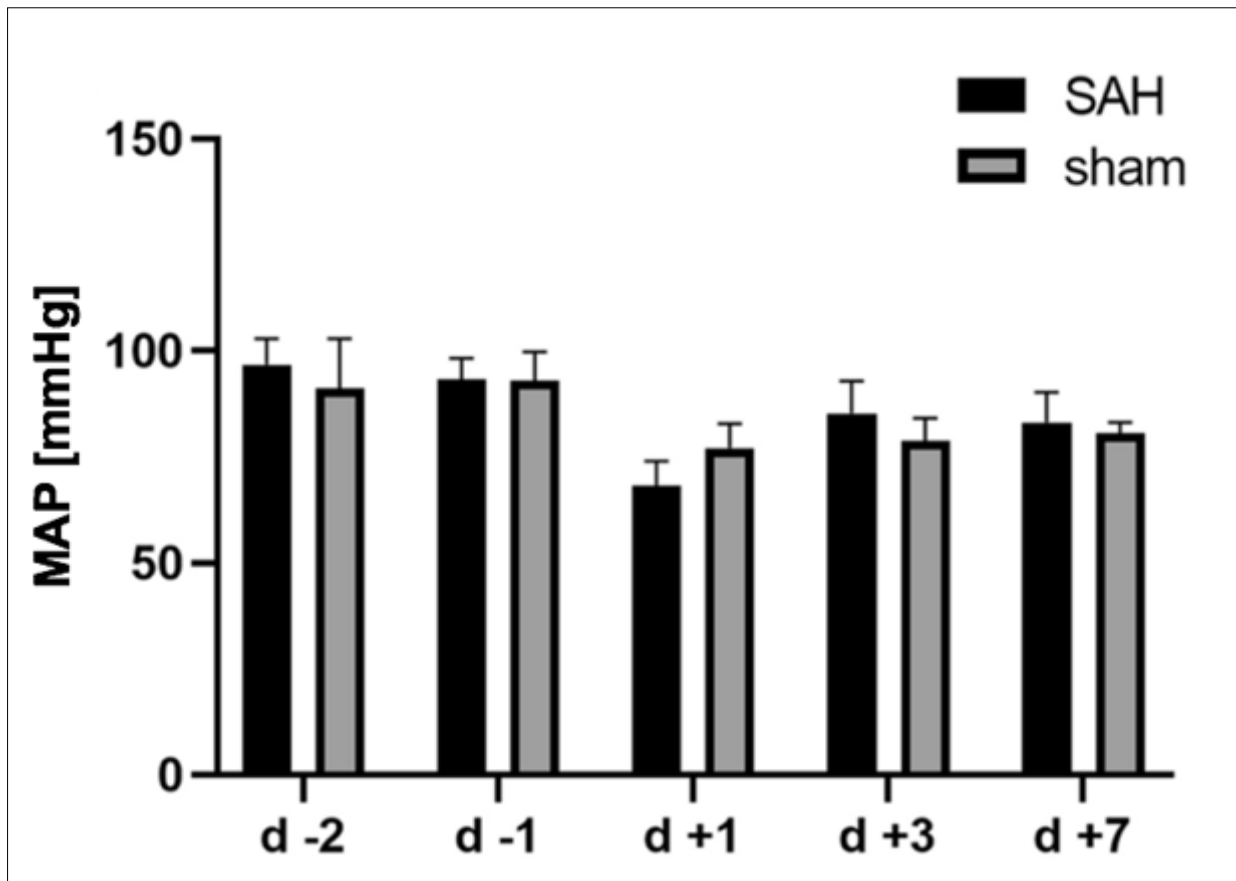


Abbildung 11 MAP- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt die MAP-Werte in SAB (SAH)- und sham- Tieren 2 Tage präoperativ, 1 Tag preoperativ und 1, 3 und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=6 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, 24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

MAP= Mittlerer Arterieller Blutdruck (engl.: mean arterial pressure), SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, d= Tag(e)

4.6 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (englisch: heart rate) zeigte im Verlauf keine eindeutigen Veränderungen und keine signifikanten Unterschiede zwischen SAB- und sham-Gruppe. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt.

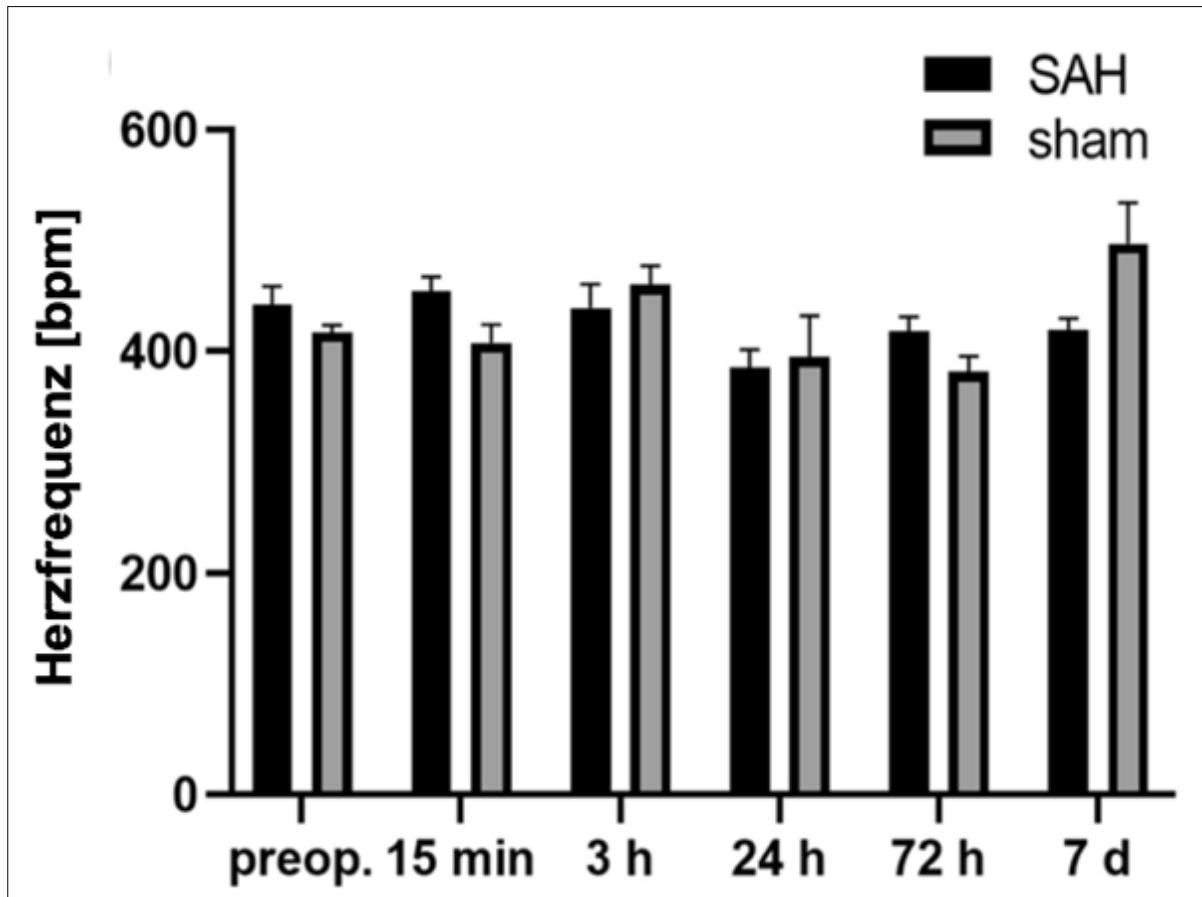


Abbildung 12 Herzfrequenz- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt die Herzfrequenz-Werte in SAB (SAH)- und sham- Tieren präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=5 für die Zeitpunkte vor der OP und 15min postoperativ, n=6 für die Zeitpunkte 3h,24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

bpm= Schläge pro Minute (engl.: beats per minute), SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.7 Schlagvolumen

Das Schlagvolumen (englisch: stroke volume) war bis 72h postoperativ in der SAB-Gruppe im Vergleich zur sham- Gruppe erhöht, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Sieben Tage nach SAB war das Schlagvolumen in der Kontrollgruppe höher als in der SAB-Gruppe, aber auch zu diesem Zeitpunkt ohne statistische Signifikanz. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.

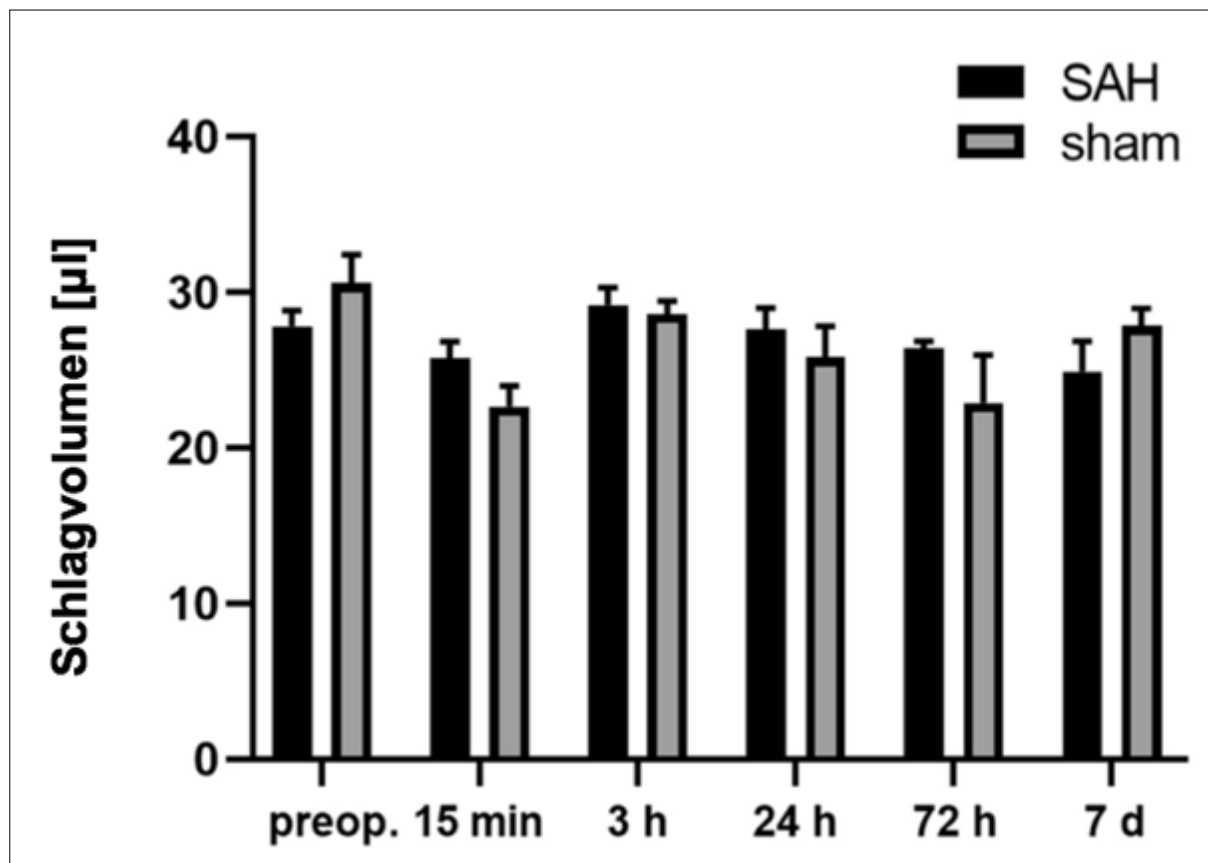


Abbildung 13 Schlagvolumen- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt den Verlauf des Schlagvolumens in SAB (SAH)- und sham- Tieren präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=5 für die Zeitpunkte vor der OP und 15min postoperativ, n=6 für die Zeitpunkte 3h,24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

μ l= Mikroliter, SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.8 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (englisch: cardiac output, CO) war nach 15min, 24h und 72h in der SAB Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (sham) erhöht, mit statistischer Signifikanz nach 15min. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 dargestellt.

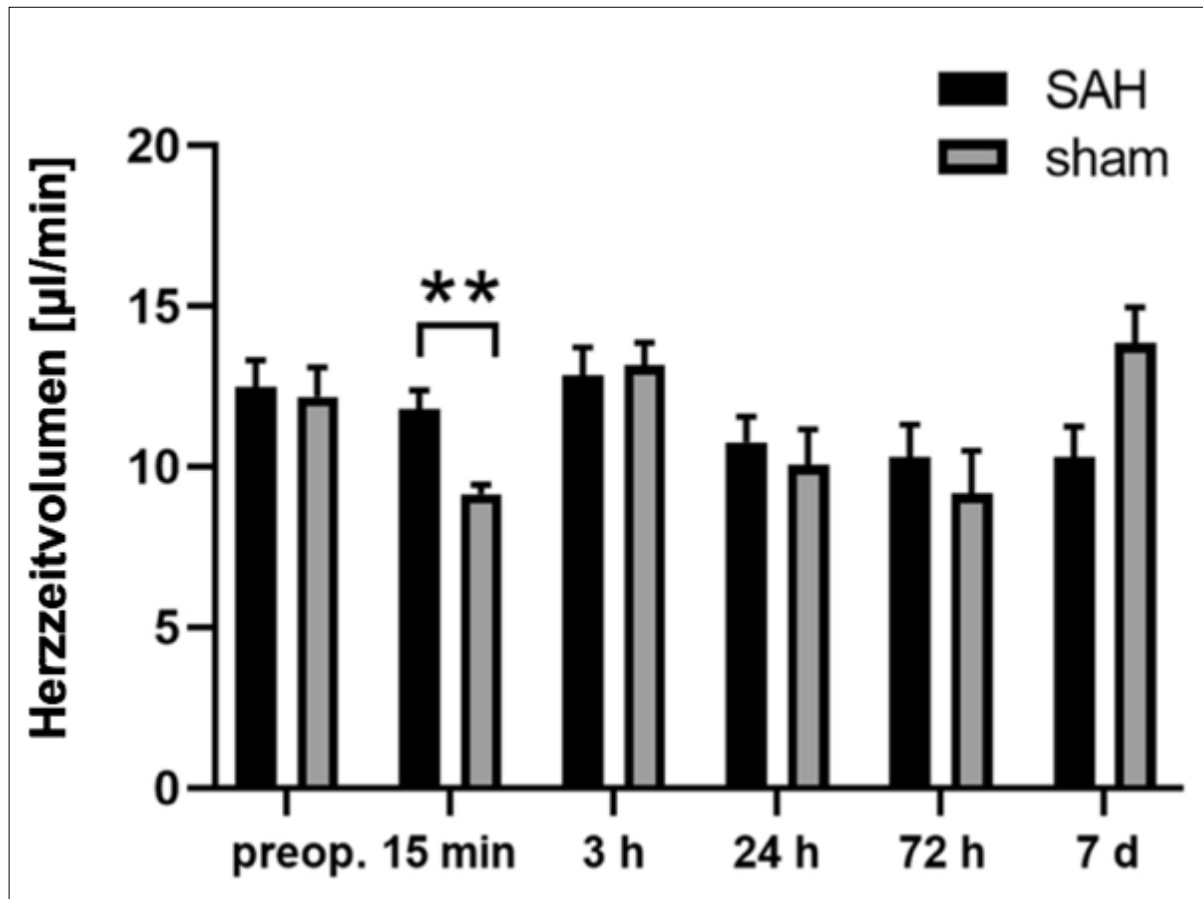


Abbildung 14 Herzzeitvolumen- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt den Verlauf des Herzzeitvolumens in SAB (SAH)- und sham- Tieren präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=5 für die Zeitpunkte vor der OP und 15min postoperativ, n=6 für die Zeitpunkte 3h,24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

*p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (Mann- Whitney U Test bzw. students t-test)

µl= Mikroliter, SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.9 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Bis 72h nach SAB war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in der SAB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, mit statistischer Signifikanz nach 15min, 24h und 72h. Nach sieben Tagen ist dagegen eine signifikante Erhöhung der LVEF in der Kontrollgruppe im Vergleich zur SAB-Gruppe feststellbar. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 dargestellt.

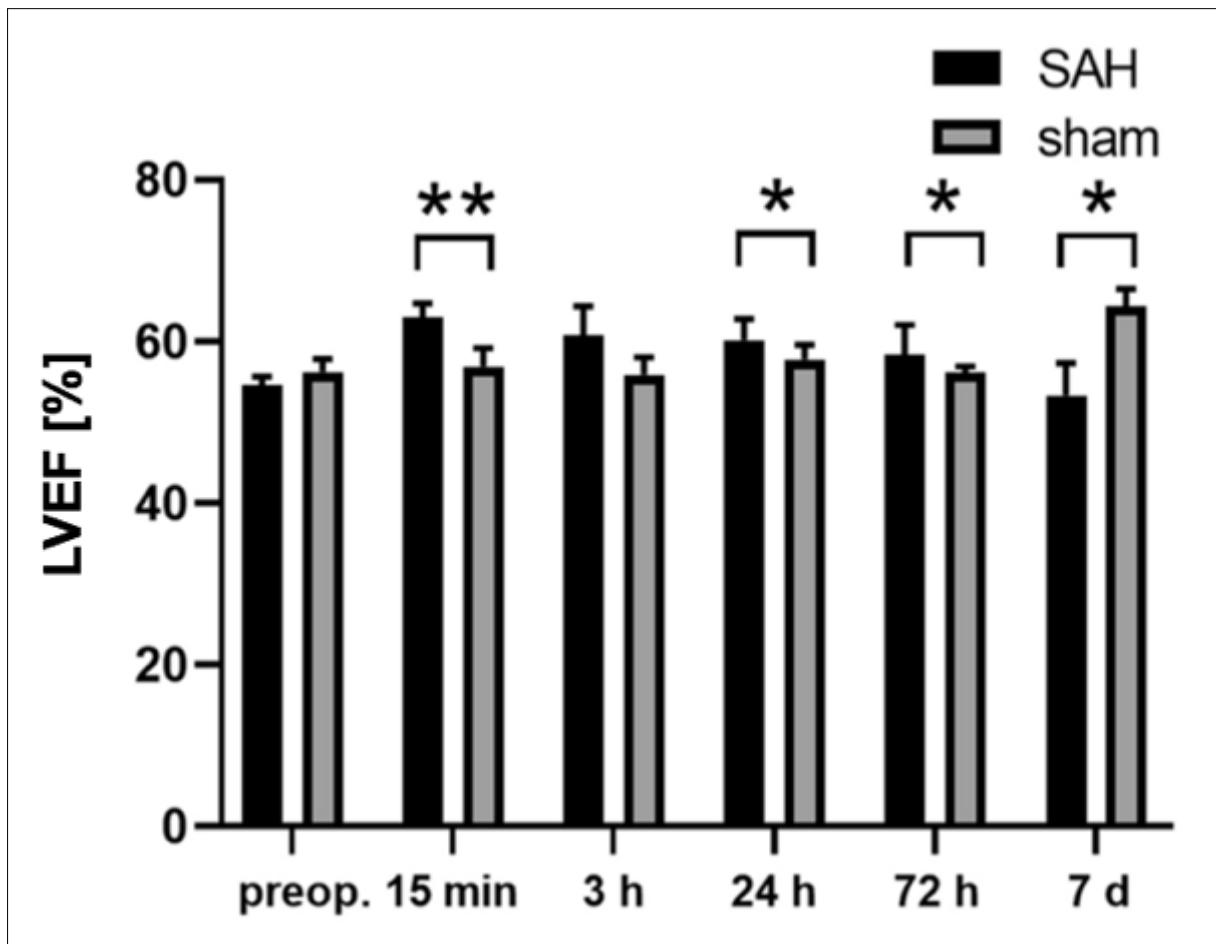


Abbildung 15 LVEF- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt den Verlauf der LVEF in SAB (SAH)- und sham- Tieren präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=5 für die Zeitpunkte vor der OP und 15min postoperativ, n=6 für die Zeitpunkte 3h,24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

*p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (Mann-Whitney U Test bzw. students t-test)

LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.10 Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen (LVEDV)

Das Linksventrikuläre Enddiastolische Volumen (LVEDV) ist nach 24h und 72h in der Kontrollgruppe im Vergleich zur SAB-Gruppe erhöht, mit statistischer Signifikanz nach 24h. Nach sieben Tagen ist das Linksventrikuläre Enddiastolische Volumen in beiden Gruppen deutlich gesunken. Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 dargestellt.

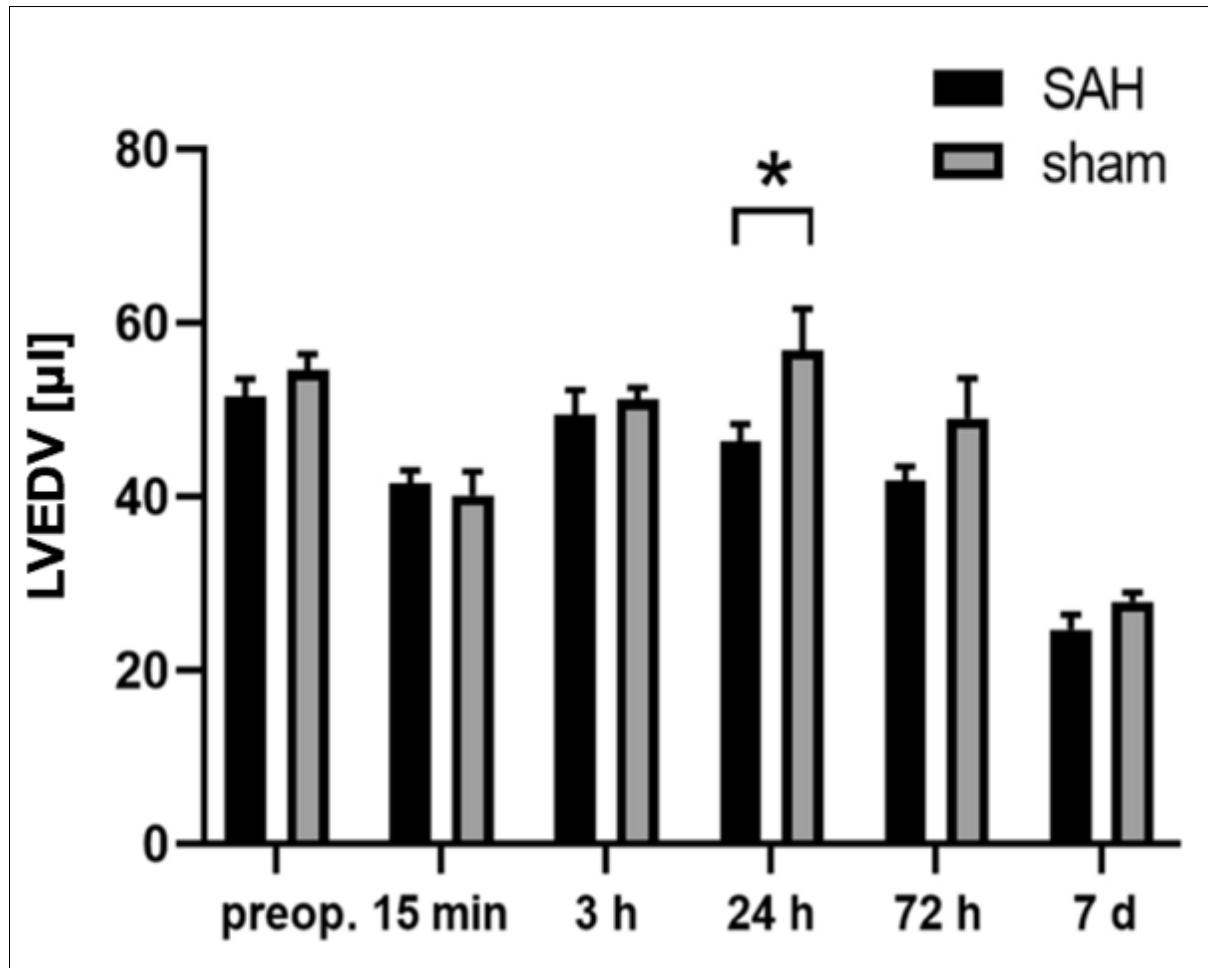


Abbildung 16 LVEDV- Ergebnisse

Das Diagramm zeigt den Verlauf des LVEDV in SAB (SAH)- und sham- Tieren präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und 7 Tage postoperativ.

SAH: n=9 für die Zeitpunkte vor der OP, 15min, 3h, und 24h postoperativ; n=8 zum Zeitpunkt 72h postoperativ und n=5 zum Zeitpunkt 7d postoperativ.

sham: n=5 für die Zeitpunkte vor der OP und 15min postoperativ, n=6 für die Zeitpunkte 3h,24h und 72h postoperativ; n=3 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

*p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (Mann- Whitney U Test bzw. students t-test)

LVEDV= Linksventrikuläre Enddiastolisches Volumen, μ l= Mikroliter, SAH=Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage), sham= Kontrollgruppe, preop= präoperativ, min= Minuten, h=Stunden, d=Tage

4.11 Symptome einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie

Symptome einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie lassen sich durch Veränderungen im EKG oder charakteristische Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie nachweisen. Bei unserer experimentellen Studie entwickelte nur ein Teil der SAB-Mäuse Veränderungen in den EKG- und Echobefunden.

Zwei von zehn Mäusen entwickelten nach 15min eine deutliche Hyperkontraktilität des linksventrikulären Myokards. Nach drei Stunden verschlechterte sich die Pumpfunktion drastisch, obwohl insgesamt die LVEF in der SAB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war. Nach 72h hat sich die Linksventrikuläre Funktion wieder vollständig normalisiert (siehe Abbildung 17).

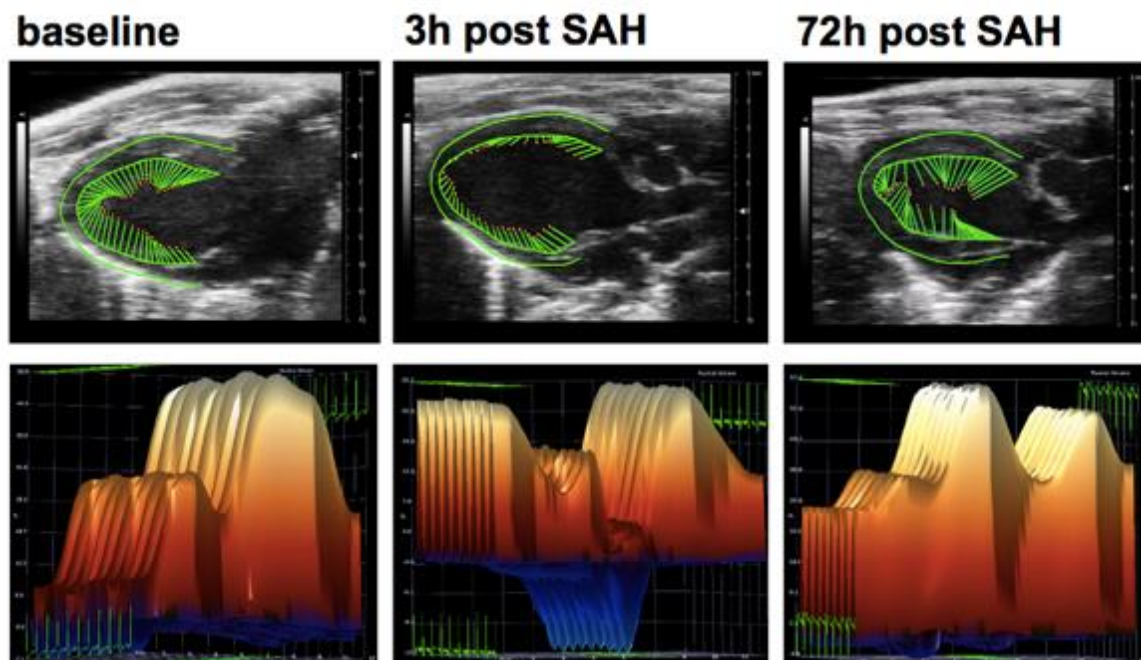


Abbildung 17 Echokardiographische Ergebnisse

Die Abbildung zeigt die Echokardiographischen Auffälligkeiten am Beispiel einer SAB-Maus, bei der sich die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) postoperativ verschlechtert hat. Links sind die Echokardiographischen Daten vor SAB-Induktion dargestellt (baseline), in der Mitte zum Zeitpunkt 3h nach SAB-Induktion und rechts 72h nach SAB. In der oberen Zeile sind die echokardiographischen Bilder des linken Ventrikels dargestellt und die Kontraktilität des Ventrikelmyokards farblich markiert. In der unteren Zeile ist die LVEF graphisch dargestellt. Die Daten zeigen, dass sich die LV-Funktion 3h nach SAB-Induktion deutlich verschlechtert und 72h nach SAB wieder vollständig normalisiert hat.

h= Stunden, post= nach, SAH= Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage)

Bei einer SAB-Maus wurde eine regionale Wandbewegungsstörung in der Echokardiografie festgestellt, welche im EKG mit einem Blockbild assoziiert ist (siehe Abbildung 18). Die Wandbewegungsstörungen betreffen hauptsächlich das

interventrikuläre Septum und den Apex. Der Rechtsschenkelblock (englisch: right bundle branch block, RBBB) war insgesamt bei drei von zehn SAB-Tieren zu sehen (siehe Abbildung 19). Auch hier normalisierten sich die Befunde nach 24h. In der sham-Gruppe konnten keine pathologischen EKG- und Echobefunde festgestellt werden, woraus sich schließen lässt, dass die Auffälligkeiten durch die SAB induziert wurden.

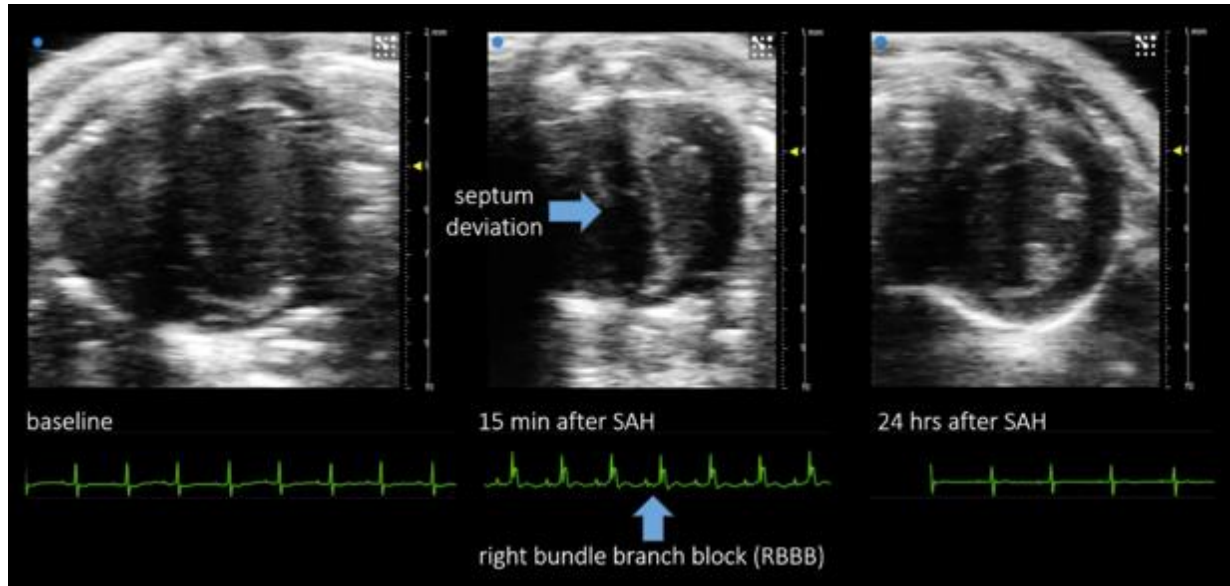


Abbildung 18 EKG-Auffälligkeiten und regionale Wandbewegungsstörung nach SAB am Beispiel einer SAB-Maus

Die Abbildung zeigt drei echokardiografische Bilder in der parasternalen kurzen Achse mit einem Querschnitt durch den linken Ventrikel (rechts linker Ventrikel, links rechter Ventrikel, getrennt durch das intraventrikuläre Septum) mit den jeweiligen EKG-Kurven. Links zum Zeitpunkt vor SAB-Induktion (baseline), in der Mitte zum Zeitpunkt 15min nach SAB-Induktion (15min after SAH) und rechts zum Zeitpunkt 24h nach SAB-Induktion (24hrs after SAH). Zum Zeitpunkt 15min post SAB ist im echokardiografischen Bild eine Wandbewegungsstörung/ Septumdeviation (septum deviation) zu sehen, welche mit einem blauen Pfeil markiert wurde. Im EKG sieht man einen Rechtsschenkelblock (right bundle branch block (RBBB)), welcher ebenfalls mit einem blauen Pfeil markiert wurde.

min= Minuten, hrs= Stunden (engl.: hours), SAH= Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage)

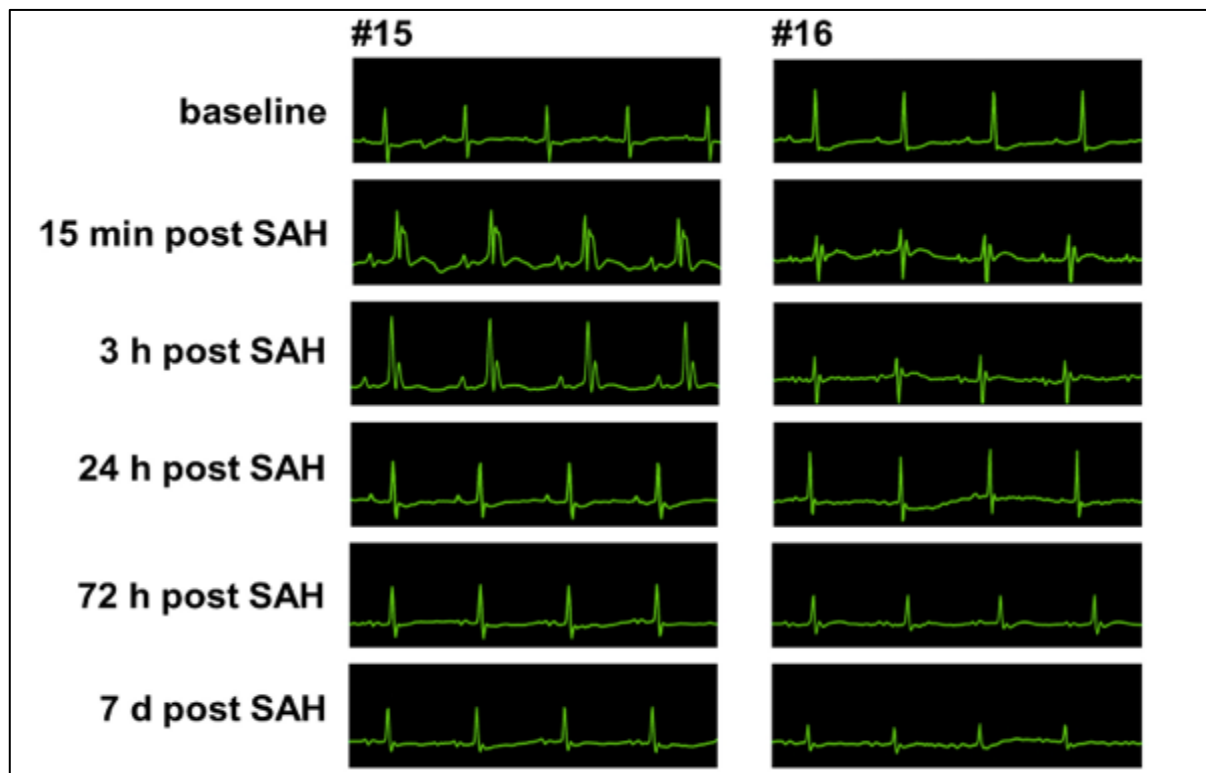


Abbildung 19 EKG-Ergebnisse zweier SAB-Mäuse

Die Abbildung zeigt exemplarisch anhand von zwei SAB-Mäusen (#15 links und #16 rechts) die EKG-Kurven präoperativ (baseline), 15min post SAB, 3h post SAB, 24h post SAB, 72h post SAB und 7d post SAB. 15 min nach SAB-Induktion ist in den EKG-Bildern ein Rechtsschenkelblock zu sehen. 24h postoperativ haben sich die EKG-Befunde wieder normalisiert.

min= Minuten, h= Stunden, d= Tage, post= nach, SAH= Subarachnoidalblutung (engl.: subarachnoid hemorrhage)

Die echokardiographischen Befunde sind in einer Veröffentlichung von Neulen et al. als Videoaufzeichnung dargestellt.

4.12 Korrelation zwischen Hirnperfusion und Herzparametern

Um herauszufinden, ob die Herzparameter einen Einfluss auf die Hirnperfusion nach SAB haben, wurde mithilfe der GraphPad Prism Software eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dabei wurden jeweils die Herzparameter, welche durch echokardiographische Messungen der Mäuse ermittelt wurden, jeweils mit der Hirnperfusion, welche mithilfe des SPECKLE imaging Verfahrens bestimmt wurde, korreliert. Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei normalverteilten Variablen durch den Pearson's Korrelationskoeffizienten ermittelt und ein p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant eingestuft. Bei nicht normal verteilten Variablen wurde der Spearmann's Korrelationskoeffizient zur Korrelationsanalyse herangezogen und ebenfalls ein p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant eingestuft.

4.12.1 Hirnperfusion und Schlagvolumen

Zwischen Schlagvolumen und Hirnperfusion konnte zu keinem Zeitpunkt eine statistisch relevante Korrelation festgestellt werden (siehe Ergebnisse Abbildung 20).

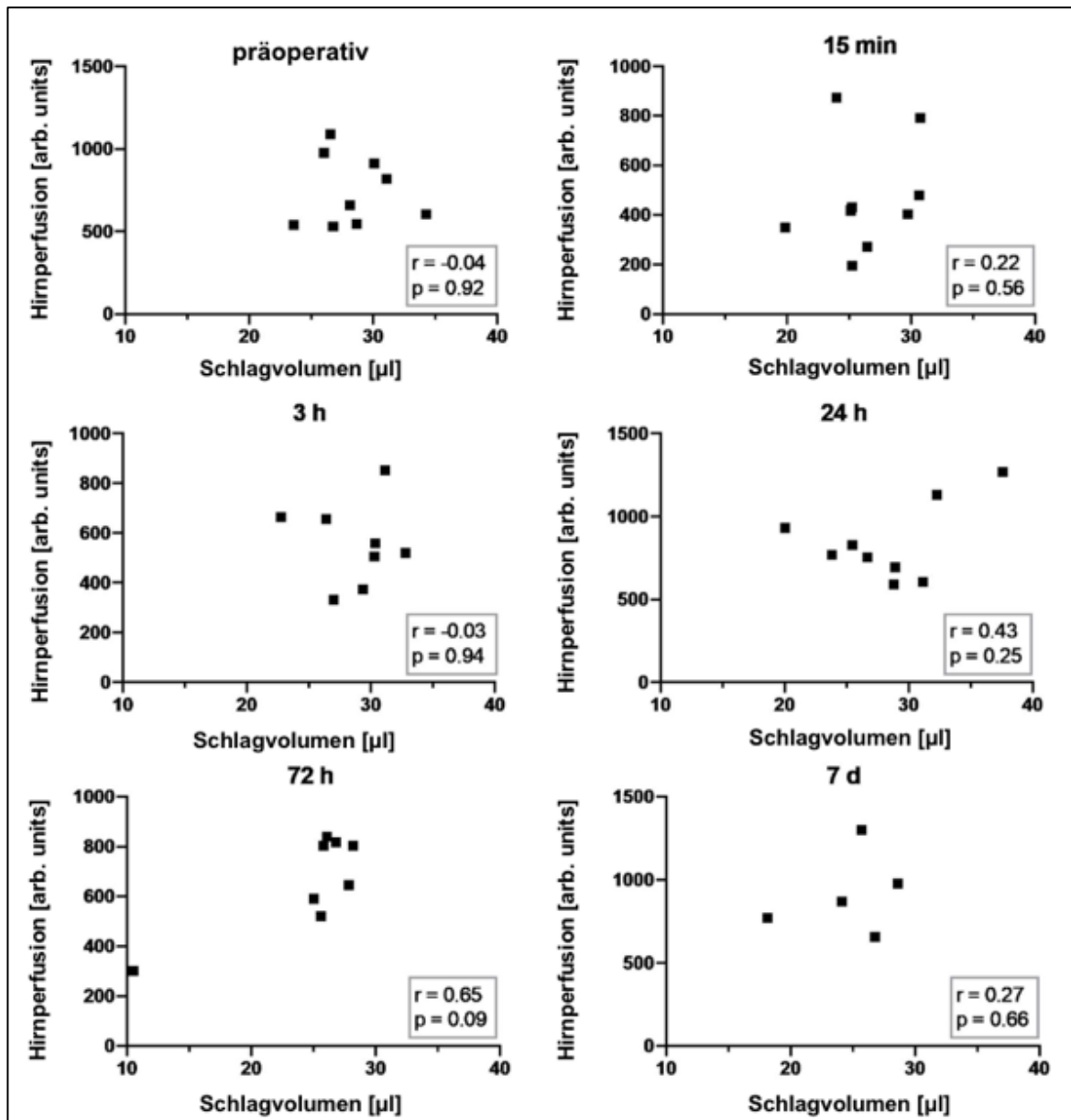


Abbildung 20 Korrelation zwischen Schlagvolumen und Hirnperfusion präoperativ, 15min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.

Die Korrelationsstärke wird durch den Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten (r) ausgedrückt. Ein p-Wert von <0.05 wird als statistisch signifikant angesehen.

Es konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

n=9 für die Zeitpunkte präoperativ und 15min, 3h und 24h postoperativ.

n=8 für den Zeitpunkt 72h postoperativ.

n=5 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

arb. units= willkürliche Einheit (engl.: arbitrary units), μl = Mikroliter, min= Minuten, h= Stunden, d= Tage

4.12.2 Hirnperfusion und Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen korrelierte ebenfalls nicht mit der Hirnperfusion (siehe Ergebnisse Abbildung 21)

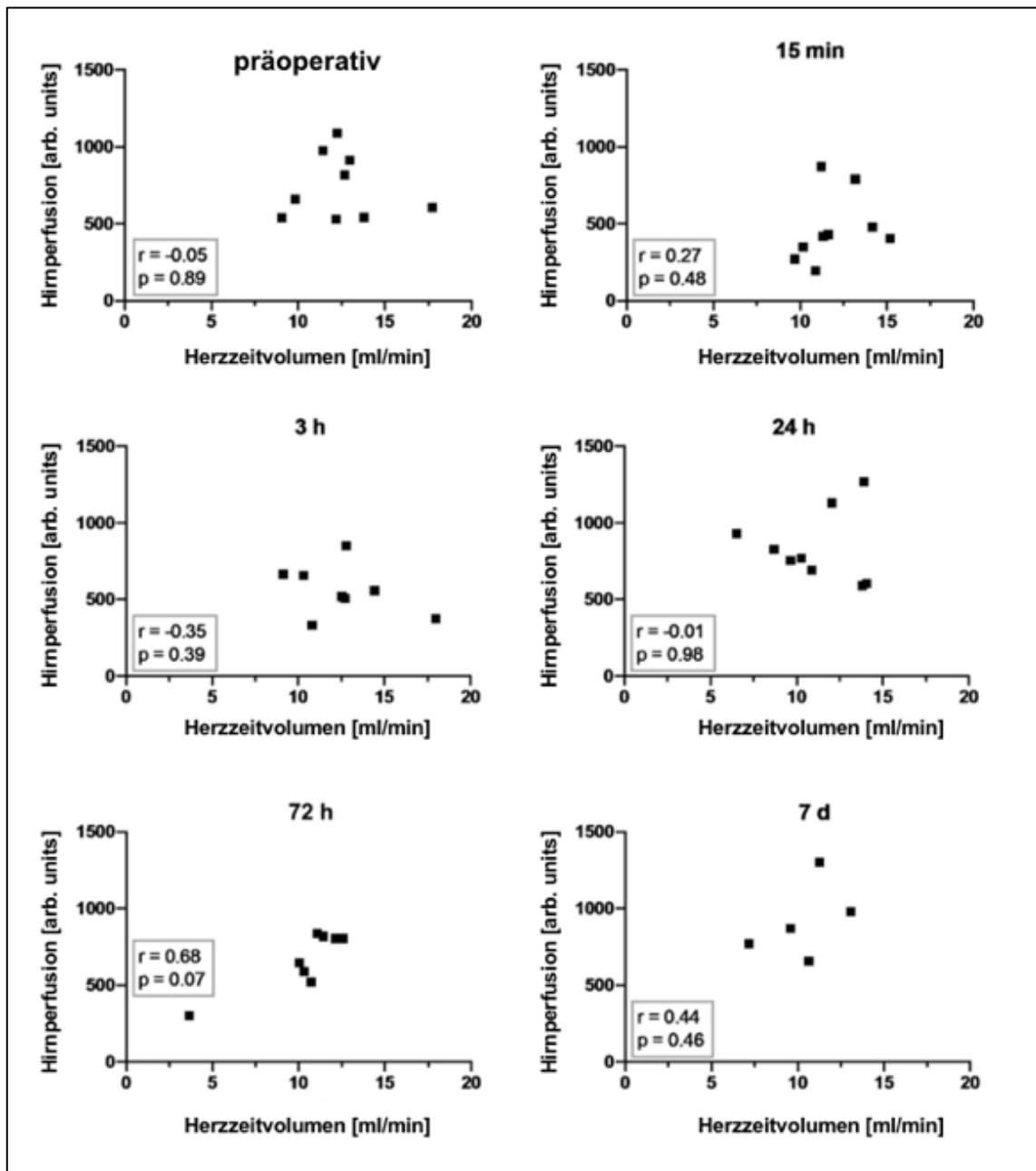


Abbildung 21 Korrelation zwischen Herzzeitvolumen und Hirnperfusion präoperativ, 15min 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.

Die Korrelationsstärke wird durch den Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten (r) ausgedrückt. Ein p-Wert von <0.05 wird als statistisch signifikant angesehen.

Es konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

n=9 für die Zeitpunkte präoperativ und 15min, 3h und 24h postoperativ.

n=8 für den Zeitpunkt 72h postoperativ.

n=5 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

arb. units= willkürliche Einheit (engl.: arbitrary units), ml= Milliliter, min= Minute(n), h= Stunden, d= Tage

4.12.3 Hirnperfusion und LVEDV

Zwischen Hirnperfusion und LVEDV der SAB-Gruppe ergab sich eine signifikante positive Korrelation nach 3h, 24h und 72h (siehe Ergebnisse Abbildung 22).

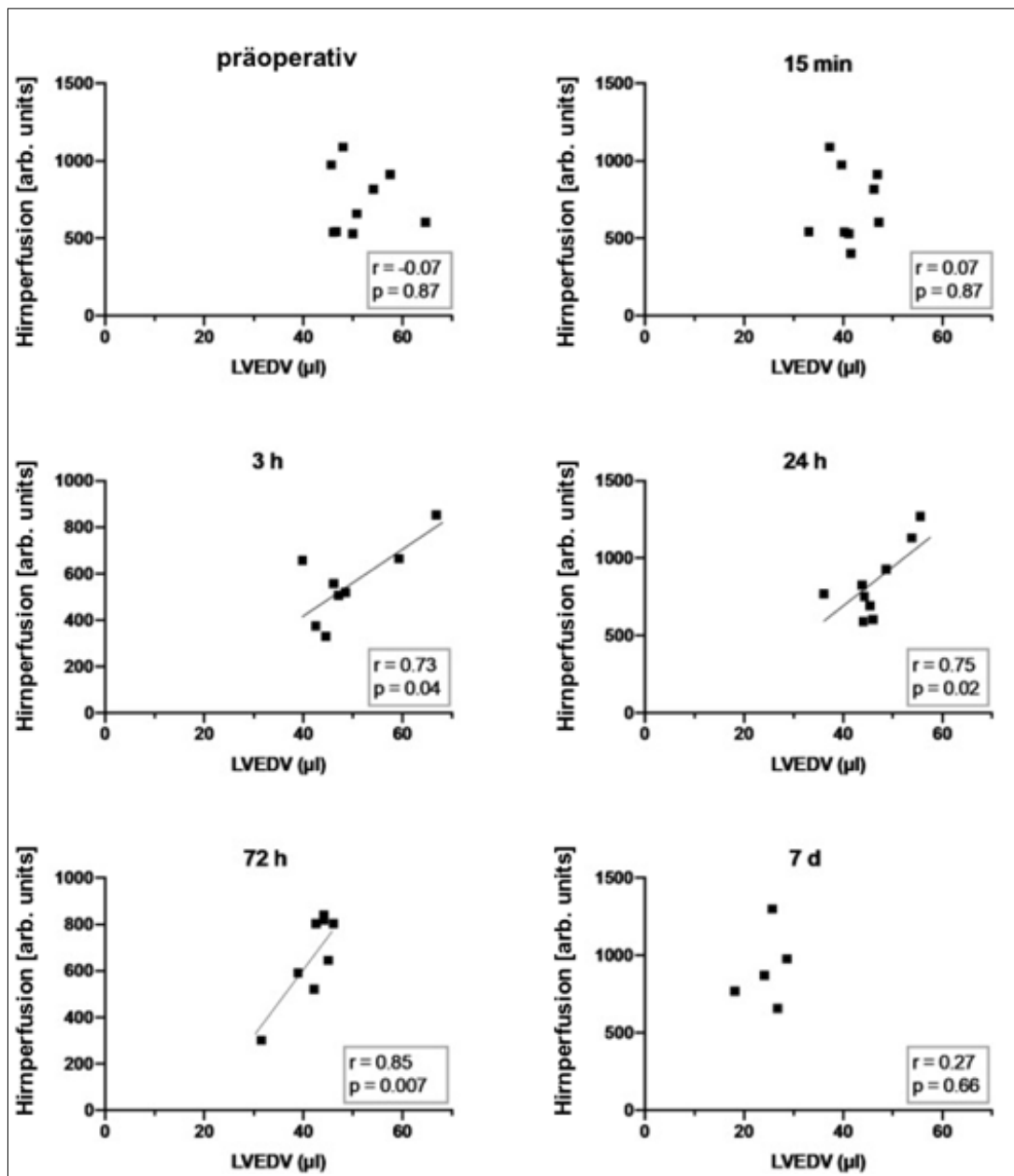


Abbildung 22 Korrelation zwischen LVEDV und Hirnperfusion präoperativ, 15min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.

Die Korrelationsstärke wird durch den Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten (r) ausgedrückt. Ein p-Wert von <0.05 wird als statistisch signifikant angesehen.

Die Korrelationsanalyse zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen LVEDV und Hirnperfusion 3h, 24h und 72h nach SAB in der SAB-Gruppe.

n=9 für die Zeitpunkte präoperativ und 15min, 3h und 24h postoperativ.

n=8 für den Zeitpunkt 72h postoperativ.

n=5 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

arb. units= willkürliche Einheit (engl.: arbitrary units), µl= Mikroliter, min= Minuten, h= Stunden, d= Tage, SAB=Subarachnoidalblutung, LVEDV= Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen

Zwischen Hirnperfusion und LVEDV der sham-Gruppe konnte keine signifikant positive Korrelation festgestellt werden (siehe Ergebnisse Abbildung 23).

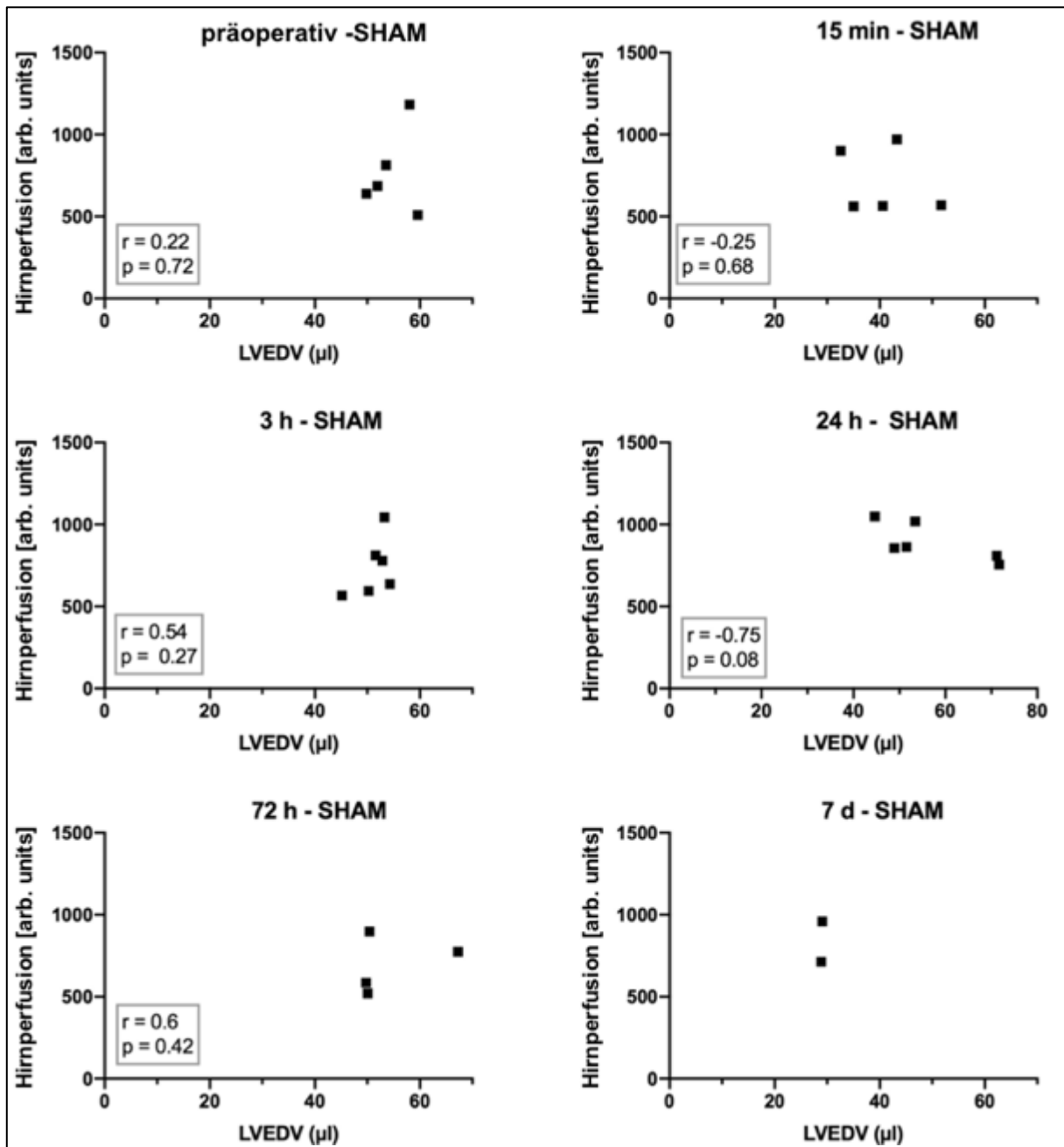


Abbildung 23 Korrelation zwischen LVEDV und Hirnperfusion in der sham-Gruppe präoperativ, 15min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.

Die Korrelationsstärke wird durch den Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten (r) ausgedrückt. Ein p -Wert von <0.05 wird als statistisch signifikant angesehen.

Die Korrelationsanalyse zeigte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen LVEDV und Hirnperfusion postoperativ in der sham-Gruppe.

$n=6$ für die Zeitpunkte präoperativ und 15min, 3h und 24h postoperativ.

$n=4$ für den Zeitpunkt 72h postoperativ.

$n=2$ für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

arb. units= willkürliche Einheit (engl.: arbitrary units), μl = Mikroliter, min= Minuten, h= Stunden, d= Tage, sham/SHAM=Kontrollgruppe, LVEDV= Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen

4.12.4 Hirnperfusion und LVEF

Zwischen Hirnperfusion und LVEF konnte keine signifikante Korrelation in der SAB-Gruppe nachgewiesen werden (siehe Ergebnisse Abbildung 24).

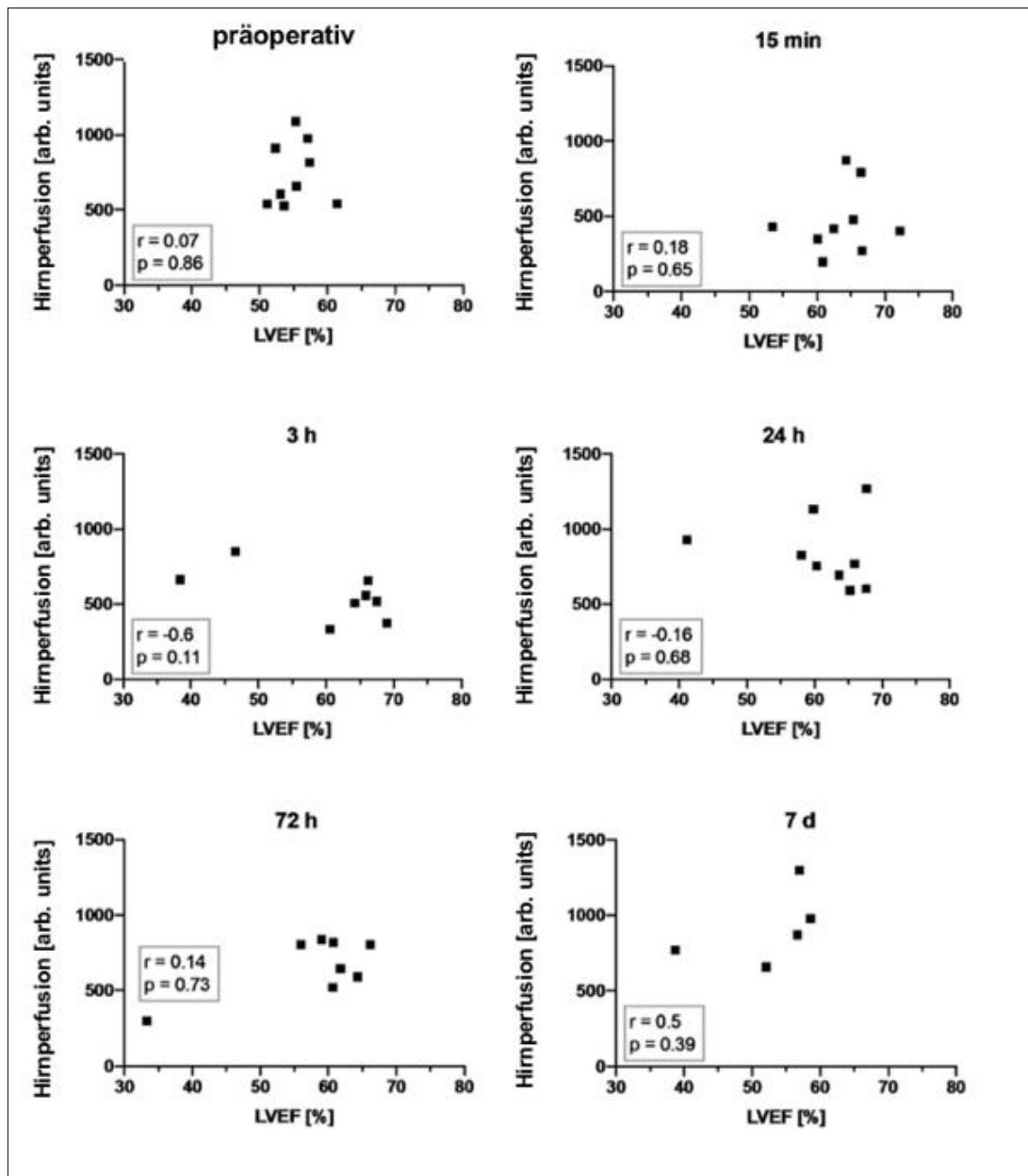


Abbildung 24 Korrelation zwischen LVEF und Hirnperfusion präoperativ, 15 min, 3h, 24h, 72h und sieben Tage postoperativ.

Die Korrelationsstärke wird durch den Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten (r) ausgedrückt. Ein p-Wert von <0.05 wird als statistisch signifikant angesehen.

Es konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

n=9 für die Zeitpunkte präoperativ und 15min, 3h und 24h postoperativ.

n=8 für den Zeitpunkt 72h postoperativ.

n=5 für den Zeitpunkt 7 Tage postoperativ.

arb. Units= willkürliche Einheit (engl.: arbitrary units), LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, min= Minuten, h=Stunden, d= Tage

5. Diskussion

Das neurologische Outcome bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Das initiale Blutungsereignis führt zunächst zu einer vorübergehenden globalen zerebralen Ischämie und einer Einblutung in das Hirnparenchym. Diese Vorgänge werden als early brain injury (EBI) zusammengefasst (13). Im Anschluss kann es zu einer weiteren Komplikation kommen, welche als verzögerte zerebrale Ischämie (engl.: delayed cerebral ischemia, DCI) bezeichnet wird (11, 13). Die Ursache für diese verzögert auftretende Perfusionsstörung ist nicht vollständig geklärt und die pathophysiologischen Vorgänge sind komplex (65). Der zerebrale Vasospasmus wurde lange Zeit als Hauptursache für die Entwicklung einer DCI gesehen (66, 67). Mittlerweile steht jedoch fest, dass auch weitere Faktoren eine wichtige Rolle spielen, wie beispielsweise Mikrothrombosen und Mikrovasospasmen zerebraler Arteriolen, diffuse kortikale Streudepolarisationen sowie vaskuläre und perivaskuläre Inflamationsprozesse (11, 13, 70).

Des Weiteren können infolge einer SAB systemische Komplikationen auftreten, welche das Patienten-Outcome ebenfalls negativ beeinflussen. Eine wichtige Rolle spielen dabei die kardialen Komplikationen sowie die Neurogene Stress Kardiomyopathie, welche mit einer Häufigkeit von 14-30% auftreten (47, 48). Verschiedene Studien haben bereits kardiale Auffälligkeiten infolge einer SAB beschrieben (48, 107-113). Beobachtet wurden u.a. Herzrhythmusstörungen, reversible linksventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkte bis hin zum Herzstillstand (48). Ursächlich für die wechselseitige Beeinflussung von Herz und Gehirn ist die sogenannte neurokardiale Kopplung. Infolge einer SAB ist die neurokardiale Kopplung gestört und es kommt zu einer massiv gesteigerten Adrenalinausschüttung (101). Die hohe Adrenalinkonzentration führt zu einer kardialen Überbelastung, die zu einer Schädigung der Herzmuskelzellen führt. Die Pumpleistung des Herzens reicht nicht mehr aus, um die Hirnperfusion ausreichend aufrecht zu erhalten (50). Unklar ist, in welchem Ausmaß die kardialen Komplikationen die Hirnperfusion beeinflussen und ob durch eine Verbesserung der Herzfunktion den Perfusionsstörungen entgegengewirkt werden und damit das neurologische Outcome der Patienten verbessert werden kann.

An diesem Punkt setzt diese Arbeit an. Die vorgelegte Dissertation sollte mehrere Hypothesen, bezogen auf das Mausmodell der SAB, untersuchen: i) es kommt zu einer Veränderung der Hirnperfusion, ii) die SAB führt zu einer Veränderung der Herz-Kreislauf-Parameter, iii) Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, LVEF und LVEDV verändern sich nach SAB, iiiii) es treten Symptome auf, die auf eine NSC hinweisen und iiiiii) es besteht eine Korrelation zwischen den Hirnperfusionswerten und den Herzparametern.

Um die oben genannten Hypothesen untersuchen zu können, ist eine standardisierte Methodik notwendig, die dazu verwendet werden kann, neue pathophysiologische Hypothesen zu generieren. Aus diesem Grund haben wir unsere experimentelle Forschung an einem Mausmodell durchgeführt. Das Mausmodell ist ein etabliertes Modell zur experimentellen Untersuchung der Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung. In vielen vorangegangenen Studien wurde bereits das Endovaskuläre Fadenperforationsmodell zur Induktion einer SAB angewandt (141, 154). Genau wie der menschliche Körper entwickeln auch Mäuse eine zerebrale Hypoperfusion infolge der SAB-Induktion (142-144). Außerdem sind bei den Mäusen histologisch Herzscheidigungen nachweisbar (125, 156, 157). Daraus lässt sich ableiten, dass das Mausmodell eine geeignete Methode zur Untersuchung der Herzfunktion nach SAB darstellt. Das Endovaskuläre Fadenperforationsmodell ist besonders gut zur Untersuchung der NSC nach SAB geeignet, da es die frühe Pathophysiologie nachbildet, die wahrscheinlich essentiell für die Entwicklung einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie ist.

Die Hirnperfusion haben wir mithilfe des Laser SPECKLE imaging- Verfahrens in einer ausgewählten Region of Interest (ROI) durch die intakte Schädelkalotte ermittelt. Dadurch war es uns möglich, die Hirnperfusion im zeitlichen Verlauf nach der SAB-Induktion zu vorher festgelegten Zeitpunkten zu bestimmen. Das Laser SPECKLE imaging-Verfahren wurde ebenfalls bereits in vorherigen experimentellen Studien angewandt (143).

Die Herzfunktion haben wir bestimmt, indem wir echokardiographische und elektrokardiographische Messungen an den Mäusen durchgeführt haben. Mithilfe der gewonnenen Daten konnten wir zum einen auftretende Herzrhythmusstörungen und auffällige echokardiographische Befunde feststellen, und zum anderen Herzparameter, wie das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen, die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Linksventrikuläre Enddiastolische Volumen bestimmen.

Auf diese Weise war es uns möglich, Hirnperfusion und Herzparameter auf mögliche Korrelationen zu untersuchen.

Nach unserem besten Wissen und Gewissen ist dies die erste experimentelle Studie, welche den Zusammenhang zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion in einem Mausmodell infolge einer Subarachnoidalblutung untersucht hat.

5.1 Mortalität

Die Mäuse wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: dreizehn Mäuse in die SAB- und sieben Mäuse in die Kontroll (sham)- Gruppe. Aufgrund der (zu erwartend) hohen spezifischen Sterberate in der SAB-Gruppe (30.8% nach 24h, 38.5% nach 72h und 61.5% nach sieben Tagen), was auch in etwa der Letalität beim Menschen entspricht (>30% (50)), konnten nicht alle Tiere in die statistische Analyse miteinbezogen werden. Dementsprechend verringerte sich die Gruppengröße in der SAB-Gruppe von n=13 Mäuse auf n=9 Mäuse für die Zeitpunkte bis 24 Stunden nach SAB-Induktion, n=8 Mäuse für den Zeitpunkt 72 Stunden nach SAB-Induktion und n=5 Mäuse zum Zeitpunkt sieben Tage nach SAB-Induktion.

Eine SAB-Maus musste von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden, da sie postoperativ ein subdurales Hämatom der linken Hemisphäre entwickelte. Das subdurale Hämatom stellt eine mögliche Komplikation infolge des initialen Blutungsereignisses dar (61).

Auch in der sham-Gruppe verringerte sich die Gruppengröße, da einige Mäuse durch die OP-Belastung in deren Folge verstarben. In der Kontrollgruppe wurde die Auswertung mit einer Gruppengröße von n=6 Mäusen für die Zeitpunkte bis 72 Stunden nach der OP und n=3 Mäuse zum Zeitpunkt sieben Tage nach der OP durchgeführt.

5.2 Intrakranieller Druck steigt nach Subarachnoidalblutung an

Bei den SAB-Mäusen wurde durch endovaskuläre Fadenperforation eine Subarachnoidalblutung herbeigeführt und dabei der intrakranielle Druck (ICP) gemessen. Unser Ergebnis entspricht dem Ergebnis vorheriger Studien: Die SAB-Induktion führte zu einem plötzlichen, signifikanten Anstieg des Hirndrucks in der SAB-Gruppe (138-140, 142-144). In den darauffolgenden Stunden fiel der ICP wieder langsam auf präoperative Werte ab, bis er nach 72h den Ausgangswert erreicht hat. Dies entspricht ebenfalls den Beobachtungen vorheriger Studien (13).

In der Kontrollgruppe wurde ebenso vorgegangen, jedoch ohne Verschieben des Fadens nach intrakranial und damit ohne Perforation der Arterie. Dies erklärt auch, warum der ICP-Wert über die gesamte sieben-tägige Messung nahezu gleichbleibend im physiologischen Bereich blieb.

Ein Anstieg des intrakraniellen Drucks wird als Indikator für eine erfolgreiche SAB-Induktion gewertet. Unsere Ergebnisse zeigen uns also, dass es bei allen Mäusen der SAB-Gruppe zu einer erfolgreichen SAB-Induktion gekommen ist, und bei keiner der sham-Mäuse die A. carotis interna versehentlich perforiert wurde.

5.3 Subarachnoidalblutung führt zu zerebraler Hypoperfusion

Unsere erste Hypothese war, dass es durch die Subarachnoidalblutung zu einer Reduktion der Hirnperfusion kommt. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen bisheriger Studien überein: Nach SAB-Induktion kommt es in der SAB-Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der Hirnperfusion. Die Hirnperfusion verbesserte sich nach 24h weitgehend, wobei es nach 72h sowohl in der SAB- als auch in der Kontrollgruppe zu einem erneuten Abfall der Hirnperfusion gekommen ist. In vorherigen Studien wurden ähnliche Verläufe der Hirnperfusion beobachtet (138-140, 142-144).

Eine Erklärung für die reduzierte Hirnperfusion ergibt sich aus dem initialen ICP-Anstieg: Der ICP-Anstieg führt zu einem Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks und des zerebralen Blutflusses (13, 59). Von der Perfusionsstörung ist das gesamte Gehirn betroffen (159). Man bezeichnet diesen Zustand als transitorische globale Ischämie. Im Anschluss an das initiale Blutungsereignis sinkt der Hirndruck wieder ab, was auch zu einer Verbesserung der Hirnperfusion führt (11). Ab dem 3. Tag nach dem Blutungsereignis kommt es häufig erneut zu Perfusionsstörungen, die im Rahmen der verzögerten zerebralen Ischämie (DCI) auftreten (11, 13). Die Pathophysiologie der DCI ist komplex und nicht vollständig geklärt (159).

Die Perfusionsstörungen verschlechtern das neurologische Outcome der SAB-Patienten (159). Bei den Mäusen kam es sowohl in der SAB als auch in der sham-Gruppe postoperativ zu einer Verschlechterung der Neuro- und Comforscores und es ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen Perfusion und kognitiver Funktion nachweisen. Eine Erklärung dafür, dass beide Gruppen von einer Verschlechterung der Neuro- und Comforscores betroffen waren, könnte die Allgemeinnarkose während der Operation sein. Für die Bestimmung des Outcomes bzw. der neurologischen Funktion gibt es bisher keine einheitlichen Vorgehensweisen in experimentellen SAB-Studien, weshalb eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien und im Vergleich zu klinischen Studien kaum möglich ist (12).

Auch wenn in unseren Ergebnissen keine signifikante Korrelation zwischen Perfusionsstörungen und neurologischen Outcome nachgewiesen wurde bzw. nicht näher untersucht wurde, so zeigen kürzlich veröffentlichte Studien jedoch, dass das Ausmaß der Perfusionsstörungen innerhalb der ersten Stunden nach SAB das Auftreten der EBI, der DCI und das neurologische Outcome der Patienten bestimmt

(160-162). Eine Verbesserung der Hirnperfusion ist also in der Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung anzustreben, um das neurologische Outcome der Patienten zu verbessern.

5.4 Subarachnoidalblutung beeinflusst Herzfrequenz und Mittleren Arteriellen Blutdruck nicht

Nach SAB-Induktion bzw. Schein-Operation konnten keine signifikanten Unterschiede bei den Parametern Herzfrequenz und Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) zwischen SAB- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Daraus könnte man schlussfolgern, dass die Subarachnoidalblutung diese Parameter nicht beeinflusst. Damit stehen unsere Ergebnisse jedoch zumindest teilweise im Widerspruch zu anderen Studien (145).

Schüller et al. konnten in ihrem experimentellen Mausmodell nachweisen, dass es direkt nach dem Blutungsereignis zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz kommt (145). Dies ließ sich bei unserer Studie nicht nachweisen, da wir in dieser frühen Phase keine Messungen durchgeführt haben. Schüller et al. erklärt seine Ergebnisse durch den Cushing-Reflex, welcher durch den Anstieg des ICPs ausgelöst wird (163, 164). Die erhöhte Sympathikusaktivität soll eine ausreichende zerebrale Durchblutung gewährleisten. Dafür es ist notwendig, dass der CPP suffizient ist (>50-60mmHg). Aufgrund der gestörten Autoregulation der zerebralen Durchblutung im Rahmen einer SAB ist die erhöhte Sympathikusaktivität jedoch nicht zielführend und der massiv erhöhte Blutdruck führt vielmehr zu kardialen Komplikationen, die die Prognose der Patienten verschlechtern. Laut Definition kommt es in der zweiten Phase des Cushing-Reflex neben einem weiterhin erhöhten MAP zu einem Abfall der Herzfrequenz, einer sog. Bradykardie (165). Die Ursache für die Bradykardie ist nicht vollständig geklärt. Möglicherweise werden Barorezeptoren im Aortenbogen durch den hohen Blutdruck stimuliert und aktivieren den Parasympathikus (164). Eine andere Ursache für die Aktivierung des Parasympathikus könnte die Kompression des intrakraniellen Anteils des Nervus Vagus sein (166).

Da bei unserer experimentellen Studie ein dauerhaftes Monitoring von Blutdruck und Herzfrequenz während bzw. direkt nach der OP nicht stattgefunden hat, konnte auch keine Veränderung von Herzfrequenz und Mittleren arteriellen Blutdruck festgestellt werden. Um den Einfluss der Subarachnoidalblutung auf diese Parameter genauer untersuchen zu können, müsste ein durchgehendes Monitoring durchgeführt werden.

5.5 Subarachnoidalblutung führt zu erhöhter linksventrikulärer Funktion bis 72h nach dem Blutungsereignis und reduzierter Kontraktilität sieben Tage nach dem Blutungsereignis

Um die Hypothese zu untersuchen, dass die SAB zu einer Veränderung der Herzparameter führt, haben wir die Ergebnisse der SAB- und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Das Schlagvolumen und die LVEF waren bis 72h nach SAB im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, mit statistischer Signifikanz bei der LVEF nach 15min, 24h und 72h. Sieben Tage nach SAB war die LVEF in der SAB-Gruppe jedoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Das Herzzeitvolumen war 15min, 24h und 72h nach SAB im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Eine statistische Signifikanz ließ sich zum Zeitpunkt 15min nach SAB nachweisen.

Das LVEDV war nach 24h und 72h im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunken, mit statistisch signifikantem Unterschied zum Zeitpunkt 24h post OP.

Allgemein kann man aus unseren Ergebnissen schließen, dass die linksventrikuläre Funktion insgesamt bis 72h nach SAB in der SAB-Gruppe erhöht war und sich die Herzkontraktilität nach sieben Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe verschlechtert hat.

Eine erhöhte linksventrikuläre Funktion nach SAB lässt sich durch die Aktivierung des Sympathikus und den damit einhergehenden Anstieg der Herzfrequenz und die Aktivierung des Myokards erklären (167). In klinischen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass SAB-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten Noradrenalin-Spiegel im Plasma aufweisen (168). Auch in Tierversuchen konnte die Katecholamin-Hypothese bestätigt werden (127). Der Körper versucht der zerebralen Hypoperfusion durch eine erhöhte Pumpleistung des Herzens entgegenzuwirken. Eine erhöhte Plasma-Katecholamin-Konzentration korreliert jedoch auch positiv mit erhöhten Herzmarkern (127). Die gesteigerte sympathische Aktivität kann also im weiteren Verlauf zur Entwicklung einer kardialen Dysfunktion führen (127). Auch bei unseren Ergebnissen kam es nach sieben Tagen zu einer Verschlechterung der Herzkontraktilität.

Einzelne Tiere waren von diesen Beobachtungen ausgenommen- zwei SAB Mäuse zeigten bereits innerhalb der ersten drei Stunden nach SAB-Induktion Symptome einer NSC, welche mit einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion einhergeht. Studien zeigen, dass es infolge einer SAB in bis zu 10-30% der Fälle zu einer Linksventrikulären Dysfunktion kommen kann (169).

Zusammenfassend passen unsere Ergebnisse zur Veränderung der Herzparameter zu den klinischen Beobachtungen und lassen sich durch die pathophysiologischen Folgen einer erhöhten Katecholaminausschüttung erklären. Dies lässt sich jedoch anhand unserer Daten nicht beweisen, da in unserem experimentellen Modell die Katecholamin-Konzentration der Mäuse nicht gemessen wurde.

5.6 Subarachnoidalblutung verursacht Symptome einer Neurogenen Stress Kardiomyopathie

Ein Teil der SAB-Mäuse entwickelte echokardiographische und elektrokardiographische Symptome, die auf eine Neurogene Stress Kardiomyopathie (NSC) hinweisen. Dies entspricht auch den klinischen Beobachtungen bei SAB-Patienten, die eine NSC entwickeln (28-30).

Die SAB-induzierte Neurogene Stress Kardiomyopathie (NSC) kann sich auf mehrere Weisen manifestieren.

Zum einen kommt es bei einer NSC direkt oder wenige Stunden nach der SAB zu einer linksventrikulären Dysfunktion mit reduzierter Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) (28, 29). In einer Studie von Bank et al. wurden 173 SAB-Patienten untersucht und 15% der Patienten entwickelten eine globale systolische Dysfunktion mit einer LVEF <50% (126). Sugimoto et al. stießen auf ähnliche Ergebnisse: 11% der Patienten wiesen eine LVEF von <50% auf (170). In unseren Ergebnissen zeigten zwei von 10 SAB-Tieren eine Verschlechterung der LVEF zum Zeitpunkt 3 Stunden nach SAB-Induktion. Allgemein war die LVEF in der SAB-Gruppe im Vergleich zur sham-Gruppe jedoch erhöht. Charakteristischerweise bilden sich die Symptome nach einiger Zeit wieder zurück (28, 126). Auch in unserer Studie haben sich die Werte der betroffenen zwei Mäuse innerhalb von 24h nach SAB-Induktion wieder erholt.

Zum anderen zeigt sich eine NSC nach SAB häufig durch EKG-Veränderungen. In der Klinik treten bei etwa 25-75% bzw. 40-100% der SAB-Patienten EKG-Auffälligkeiten auf (28, 29). Zu den häufigsten EKG-Veränderungen gehören ST-Strecken-Veränderungen und eine Verbreiterung des QRS-Komplexes (28). In unserer Studie zeigten drei von zehn SAB-Mäusen einen Rechtsschenkelblock im EKG zu den Zeitpunkten 15min und drei Stunden nach SAB, welcher jedoch rückläufig und nach 24h im EKG nicht mehr nachweisbar war.

Ein weiteres Charakteristikum der NSC ist das Auftreten von Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie (29). Prospektive Studien zeigten bei 8% der SAB Patienten eine regionale Wandbewegungsstörung (28). Die o.g. Studie von Banki et al wies bei 13% der Patienten mit einer LVEF >50% regionale Wandbewegungsstörungen nach. Insgesamt waren bei 28% der 173 Patienten Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie zu sehen (126). In

der Studie von Sugimoto et al. entwickelten ebenfalls 28% der 47 Patienten mit SAB eine regionale Wandbewegungsstörung (170). Eine weitere prospektive Studie von Kilbourn et al. zeigte pathologische Echo-Befunde bei 17% von 63 SAB-Patienten(30). In unserem Experiment konnten wir bei einer SAB-Maus eine regionale Wandbewegungsstörung nachweisen, welche im EKG mit einem Rechtsschenkelblock assoziiert war.

Da keine dieser pathologischen Befunde bereits vor der SAB-Induktion vorlagen bzw. in der Kontrollgruppe ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnten, legt unsere Studie einen Zusammenhang zwischen SAB-Induktion und NSC-Symptomen nahe. Pathophysiologisch lässt sich dieser Zusammenhang dadurch erklären, dass durch die SAB die Katecholaminausschüttung massiv gesteigert wird. Die erhöhte Katecholaminkonzentration führt wiederum zu einer myokardialen Überstimulation, verstärkter Myokardkontraktion und ATP-Produktion. Dadurch kommt es zu einem Absterben von Herzmuskelzellen und daraus resultierenden Entzündungsreaktionen (28, 29, 125, 127-130).

Die NSC steht im Verdacht, das neurologische Outcome von Patienten zu verschlechtern und das Auftreten einer DCI zu begünstigen (30, 31). Der genaue Zusammenhang zwischen einer kardialen Dysfunktion und der DCI bleibt jedoch unklar. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es zu wenige Studien, die sich diesem Zusammenhang widmen. Da jedoch kürzlich veröffentlichte klinische Studien darauf hindeuten, dass das Ausmaß der zerebralen Hypoperfusion in den ersten Stunden nach der SAB Auswirkungen auf den Schweregrad der EBI, das Auftreten einer DCI und das neurologische Outcome hat, ist es von hoher klinischer Relevanz die Ursache der Perfusionsstörungen zu ermitteln (160-162, 171). Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die kardiale Dysfunktion einen direkten Einfluss auf die Hirnperfusion und damit das neurologische Outcome nach SAB hat. Eine klinische Studie von Cremers et al. stützt diese Vermutung. Die Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen kardialer Dysfunktion und zerebraler Hypoperfusion in den ersten 24h nach Einlieferung ins Krankenhaus bei SAB-Patienten (132). Die ähnlichen Muster, die der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Dysfunktion nach SAB zugrunde liegen, stützen unsere These weiter. Zukünftige Studien sollten diesen Aspekt aufgreifen und die Rolle des Herzens genauer untersuchen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Ergebnisse zur NSC nach SAB den klinischen Beobachtungen entsprechen. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass

das Mausmodell zur Untersuchung der Neurogenen Stress Kardiomyopathie geeignet ist und zukünftigen Studien dabei helfen könnten, neue Therapieansätze zu entwickeln.

5.7 Nachweis einer Korrelation zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion im experimentellen Mausmodell

Der Einfluss der linksventrikulären Herzfunktion auf die Hirnperfusion nach SAB wurde bislang noch nicht in experimentellen Studien untersucht.

Unsere Hypothese- „Im Rahmen einer SAB besteht ein Zusammenhang zwischen den Herzparametern und der Hirnperfusion“- ergab sich auf Grundlage der Ergebnisse verschiedener Studien (18, 19, 21-27). Die Studien konnten eine Beeinflussung der Hirnperfusion und der kognitiven Funktion durch das Herzzeitvolumen nachweisen (18, 19, 21-27). Van Lieshout et al. zeigte in einer Studie, dass das Aufstehen von Probanden zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens führt, und eine Reduktion des Herzzeitvolumens auch mit einer Reduktion der Hirnperfusion einhergeht (27). Ogoh et al. untersuchten den Einfluss des Herzzeitvolumens auf die mittlere Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebri media in Ruhe und während körperlicher Betätigung. Dabei stellten sie eine positive Korrelation der beiden Parameter fest (25). Das Herzzeitvolumen wurde außerdem von Gruhn et al. bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht und dabei festgestellt, dass das Herzzeitvolumen den zerebralen Blutfluss beeinflusst (21).

Bezogen auf die Subarachnoidalblutung kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen: Unsere Ergebnisse erreichten zwar nicht das Signifikanzniveau, zeigen aber einen deutlichen Trend für eine positive Korrelation von Herzzeitvolumen bzw. Schlagvolumen und Hirnperfusion zum Zeitpunkt 72h nach einer Subarachnoidalblutung.

Interessant ist, dass sowohl das Schlagvolumen als auch das Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 72h nach SAB einen Trend für eine positive Korrelation mit der Hirnperfusion aufwiesen. Das wirft die Frage auf, ob zu diesem Zeitpunkt ein Zusammenhang zwischen dem systolischen linksventrikulären Output und der Hirnperfusion bestehen könnte.

Das LVEDV korrelierte zu mehreren Zeitpunkten positiv mit der Hirnperfusion: 3h, 24h und 72h nach SAB. Damit haben wir erstmals einen Zusammenhang zwischen der diastolischen Füllung und der zerebralen Durchblutung nachgewiesen.

Insgesamt war das LVEDV der SAB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach SAB gesunken. Dabei zeigten einzelne SAB-Mäuse einen besonders starken Abfall

der LVEDV-Werte. Bei diesen Mäusen war außerdem die Hirnperfusion am schwerwiegendsten gesunken. Das LVEDV ist definiert als das Blutvolumen, das am Ende der Diastole nach maximaler Füllung des linken Ventrikels in der linken Herzkammer vorhanden ist (172). Ein niedriges LVEDV kann auf ein vermindertes intravaskuläres Volumen hinweisen. Eine Abnahme des intravaskulären Volumens führt zu einer verminderten Vor- und Nachlast des Herzens und damit zu einer Abnahme des LVEDV. Da es in unserem experimentellen Vorgehen jedoch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Gewichtsabnahme oder intraoperativen Blutverlust und niedrigen bzw. hohen LVEDV-Werten gab, sind Schwankungen im Flüssigkeitshaushalt als Erklärung eher unwahrscheinlich. Eine klinische multizentrische Beobachtungsstudie von Watanabe et al. zeigte ein interessantes Ergebnis: Unter Verwendung der Pulsconturanalyse ergab sich bei einer Gruppe von SAB-Patienten ein signifikant niedrigerer globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDV) in den zwei Tagen vor Auftreten einer DCI (173). Dieser offensichtliche Mangel an intravaskulärem Volumen spiegelte sich jedoch nicht durch Unterschiede im Flüssigkeitshaushalt von SAB-Patienten mit bzw. ohne DCI wider. Unsere experimentellen Daten zeigen, dass die Reduktion des GEDI ein Faktor sein kann, der direkt zur Entwicklung einer DCI beiträgt, da wir zu mehreren Zeitpunkten eine signifikante Korrelation zwischen LVEDV und zerebraler Perfusion beobachten konnten.

Eine weitere Ursache für ein reduziertes LVEDV könnte eine diastolische Dysfunktion sein. Eine klinische Studie mit einer Kohorte von 223 SAB Patienten zeigte, dass 71% der SAB-Patienten eine diastolische Dysfunktion entwickelten (174). Die diastolische Dysfunktion war dabei mit der Entwicklung eines Lungenödems assoziiert (174). Ein Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und zerebraler Perfusion wurde nicht untersucht.

Zwischen LVEF und Hirnperfusion konnten wir zu keinem Zeitpunkt eine positive Korrelation mit der Hirnperfusion nachweisen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir mit dieser Studie zum ersten Mal gezeigt haben, dass die Herzfunktion und die Hirnperfusion im experimentellen SAB-Modell korrelieren. Aufgrund dieser Erkenntnis lässt sich folgende Hypothese generieren: Auch bei SAB-Patienten gibt es eine entsprechende Korrelation zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion in den ersten Tagen nach einer SAB. Die kardiale Dysfunktion könnte nicht nur eine Folge der SAB darstellen, sondern sie

könnte neben den Mikrovasospasmen auch eine Rolle bei der Entwicklung der Perfusionsstörungen nach einer SAB spielen. Diese, auf Basis unserer Ergebnisse entstandene These, sollte in klinischen Studien weiter untersucht werden. Außerdem zeigt sich, dass das experimentelle Mausmodell für die weitere Forschung zu diesem Thema geeignet ist.

5.8 Mögliche Schwachstellen

Zum Schluss soll auch auf mögliche Schwachstellen unserer experimentellen Studie eingegangen werden.

Zum einen ist, wie bereits erwähnt, der Stichprobenumfang für die statistische Analyse relativ klein (149, 175). Obwohl die statistische Analyse teilweise signifikante Unterschiede hervorbrachte, muss die verkleinerte Gruppengröße als eine mögliche Schwachstelle der Studie angesehen, oder zumindest diskutiert werden. Ein verringerter Stichprobenumfang kann zur Folge haben, dass ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Statistik nicht als signifikant nachgewiesen wurde. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den späteren Zeitpunkten darauf zurückzuführen sind, dass die am stärksten von der SAB betroffenen Mäuse bereits zu früheren Zeitpunkten verstarben.

Des Weiteren sollte angemerkt werden, dass die Messungen nur zu bestimmten Zeitpunkten durchgeführt wurden. Interessant wäre es sicherlich, wenn ein durchgehendes Monitoring der Parameter über die sieben Tage nach SAB-Induktion stattgefunden hätte. Möglicherweise hätten dann mehr signifikante Unterschiede festgestellt werden können. Dies ist technisch jedoch nicht umsetzbar. Auch vorangegangene Studien am Mausmodell haben sich auf Messungen zu definierten Zeitpunkten beschränkt (147, 149).

In unserer Studie haben wir für die Anästhesie der Mäuse während der Operation Isofluran verwendet. Isofluran ist zwar ein häufig angewandtes Mittel Narkose, kann jedoch zu einer peripheren Vasodilatation, einer Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation und Kreislaufdepression führen (145). Somit ist nicht auszuschließen, dass es durch das Anästhetikum zu einer Beeinflussung der Parameter gekommen sein könnte.

Zur Induktion der Subarachnoidalblutung und zur Messung von Hirnperfusion und Herzparametern war ein regelmäßiges Umlagern der Mäuse von der Bauch- in die Rückenlage und umgekehrt notwendig. Die Umlagerungen können zu ungewollten Kreislaufreaktionen führen, welche Parameter wie beispielsweise den Blutdruck, die Herzfrequenz, aber auch die kardialen Parameter kurzzeitig beeinflussen können. Außerdem wurden die Mäuse wiederholt unter Narkose chirurgischen Maßnahmen zur Durchführung der Messungen unterzogen (siehe Material und Methoden). Zwar

ist das chirurgische Trauma bei den einzelnen Messungen gering und die Narkose wurde möglichst kurz gehalten- trotzdem können Auswirkungen auf die Ergebnisse durch stressbedingte Kreislaufreaktionen bzw. pharmakologische Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Eine Messung der Katecholaminkonzentration wurde in unserer experimentellen Studie nicht durchgeführt. Durch eine Messung der Katecholaminkonzentration wäre es ggf. möglich gewesen, die Ursache für die erhöhte linksventrikuläre Funktion mit Hilfe der Katecholamin-Hypothese zu beweisen.

Zuletzt muss erwähnt werden, dass eine positive Korrelation zwischen der Herzfunktion und der Hirnperfusion keinen kausalen Zusammenhang beweist. Die Ergebnisse kann man zwar dahingehend interpretieren, dass die Herzfunktion Auswirkungen auf die Hirnperfusion hat (oder umgekehrt) – beweisen lässt sich dies mit unseren Daten jedoch nicht.

5.9 Ausblick

Nach unserem besten Wissen und Gewissen ist dies die erste experimentelle Studie, die den Zusammenhang zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion infolge einer SAB im Mausmodell untersucht hat.

Unsere Ergebnisse zeigen zum ersten Mal eine positive Korrelation zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion nach SAB in einem experimentellen Mausmodell. Diese Ergebnisse sind möglicherweise von erheblicher Bedeutung für die Klinik: Sie implizieren, dass nicht nur die Unterdrückung von zerebrovaskulären Pathologien wie Mikrovasospasmen, sondern auch ein Abschwächen von Herzfunktionsstörungen erforderlich ist, um die zerebrale Perfusion aufrecht zu erhalten und das neurologische Outcome der Patienten zu verbessern. Übertragen auf die klinische Praxis unterstützt dieser Befund bereits bestehende klinische Ansätze, die sich auf die Überwachung und Optimierung der Herzfunktion bei SAB-Patienten konzentrieren.

Unsere Ergebnisse stimmen auch mit dem Ergebnis der klinischen Studie von Cremers et al. überein, die eine Korrelation zwischen Herzfunktion und Hirnperfusion bei SAB-Patienten belegt hat (132). Diesen Zusammenhang gilt es in weiteren klinischen Studien noch intensiver zu erforschen.

Außerdem haben wir mit unseren Ergebnissen gezeigt, dass das Mausmodell zur Untersuchung der Neurogenen Stress Kardiomyopathie sowie zur Untersuchung der Herzfunktion und Hirnperfusion nach SAB geeignet ist. Das Mausmodell kann somit für zukünftige Forschungen zu diesem Themengebiet genutzt werden und möglicherweise dazu beitragen, neue Therapiewege bei der Behandlung der Subarachnoidalblutung zu entwickeln.

6. Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist ein komplexes Krankheitsbild, welches mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergeht. Die Rate an dauerhaft arbeitsunfähigen Patienten infolge einer SAB ist besonders hoch, da es häufig zu neurologischen Beeinträchtigungen kommt. Zwei Hauptfaktoren, die das neurologische Outcome nach einer SAB beeinflussen sind die Early Brain Injury (EBI) und die Delayed Cerebral Ischaemia (DCI). Die EBI stellt eine direkte Folge der Blutung dar. Beim Blutungsereignis kommt es zum Anstieg des intrazerebralen Drucks (ICP), wodurch der Perfusionsdruck automatisch verringert wird. Daraus ergibt sich eine transiente globale zerebrale Ischämie, die man als Early Brain Injury bezeichnet. Unter dem Begriff der Verzögerten zerebralen Ischämie (DCI) werden alle Pathomechanismen zusammengefasst, die ab dem dritten Tag nach dem Blutungsereignis auftreten und zu einer zerebralen Hypoperfusion führen. Die Ursachen für das Auftreten der DCI sind multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Eine Rolle spielt beispielsweise eine gestörte vaskuläre Autoregulation, Vasospasmen, Mikrothrombosen in kleinen Arterien, Streudepolarisationen und Entzündungsreaktionen.

Eine Verbesserung der Hirnperfusion durch ein adäquates Management kann die Letalität und das neurologische Outcome von SAB-Patienten positiv beeinflussen.

Neue Therapieansätze konzentrieren sich hauptsächlich auf die Rolle der zerebralen Gefäße zur Verbesserung der Hirnperfusion. Der Einfluss der Herzfunktion auf die Hirnperfusion wurde bisher noch nicht in experimentellen Studien untersucht. Da es bei SAB-Patienten häufig auch zu kardialen Komplikationen kommt und es Hinweise aus verschiedenen Studien gibt, dass das Herz im Zusammenhang mit der Hirnperfusion eine größere Rolle spielt als bisher angenommen, war das Ziel dieser Arbeit genau diesen Zusammenhang näher zu untersuchen. Daraus ergab sich die Hypothese, dass eine Verbesserung der Herzfunktion zu einer Verbesserung des zerebralen Blutflusses und damit auch zu einem positiven Einfluss auf das neurologische Outcome führen könnte.

In unserem experimentellen Vorgehen haben wir die SAB und deren Auswirkungen auf die Herzfunktion anhand des Mausmodells untersucht, welches bereits in vorherigen Studien zur SAB Anwendung fand.

Die SAB wurde mithilfe des Endovaskulären Perforationsmodells induziert, die Hirnperfusion durch das Laser SPECKLE imaging bestimmt und die Herzfunktion durch echokardiographische und elektrokardiographische Messungen untersucht.

Unsere Ergebnisse zeigen zum einen, dass die SAB die Herzfunktion im experimentellen Mausmodell beeinflusst, wobei hier eine deutliche interindividuelle Variabilität zu verzeichnen ist. Insgesamt war die Linksventrikuläre Kontraktilität in den ersten Stunden nach der SAB erhöht, bei einzelnen Tieren jedoch auch erniedrigt. Einzelne Mäuse entwickelten EKG- und Echo-Auffälligkeiten, die auf eine Neurogene Stress Kardiomyopathie (NSC) hindeuten. Dies entspricht auch den klinischen Beobachtungen. Besonders interessant ist, dass die Hirnperfusion zu fast allen Zeitpunkten mit dem Linksventrikulären Enddiastolischen Volumen (LVEDV) korrelierte. Daraus lässt sich schließen, dass das LVEDV als Parameter für die Hirnperfusion von Bedeutung sein könnte.

Als Schlussfolgerung lässt sich aus unseren Ergebnissen ziehen, dass die Herzfunktion neben der zerebralen Gefäßdysregulation eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Hirnperfusion nach einer SAB spielt. Bestehende klinische Ansätze, die sich auf die Überwachung und Optimierung der Herzfunktion nach SAB konzentrieren, sollten weiter verfolgt werden.

Außerdem haben wir mit dieser experimentellen Studie gezeigt, dass das Mausmodell zur Untersuchung der Herzfunktion und speziell der Neurogenen Stress Kardiomyopathie infolge einer SAB geeignet ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Friedrich B. Veränderungen der zerebralen Mikrozirkulation nach experimenteller Subarachnoidalblutung bei der Maus [Dissertation]. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. 2010.
2. Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: an update for the intensivist. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(1):74-84.
3. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017;389(10069):655-66.
4. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;369(9558):306-18.
5. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* 1998;29(1):251-6.
6. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *Eur Neurol.* 2009;62(3):155-60.
7. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112.
8. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2002;51(5):1101-5; discussion 5-7.
9. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711-37.
10. Rieg AD, Coburn M, Schälte G, Rossaint R, Schubert GA, Marx G, et al. Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update - Teil 1. *Anästhes Intensivmed.* 2017;58:481-94.
11. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(1):44-58.
12. van Lieshout JH, Marbacher S, Muhammad S, Boogaarts HD, Bartels R, Dibué M, et al. Proposed Definition of Experimental Secondary Ischemia for Mouse Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2020;11(5):1165-70.
13. van Lieshout JH, Dibue-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018;41(4):917-30.
14. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):211-40.
15. Gathier CS, Dankbaar JW, van der Jagt M, Verweij BH, Oldenbeuving AW, Rinkel GJ, et al. Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2015;46(11):3277-81.
16. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Muller MC, et al. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2018;49(1):76-83.

17. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):152-63.
18. Choi BR, Kim JS, Yang YJ, Park KM, Lee CW, Kim YH, et al. Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97(9):1365-9.
19. Eggermont LH, de Boer K, Muller M, Jaschke AC, Kamp O, Scherder EJ. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*. 2012;98(18):1334-40.
20. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016;20(1):277.
21. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001;32(11):2530-3.
22. Jefferson AL, Himali JJ, Au R, Seshadri S, Decarli C, O'Donnell CJ, et al. Relation of left ventricular ejection fraction to cognitive aging (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1346-51.
23. Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckley JC, Blomqvist CG. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation*. 1994;90(1):298-306.
24. Massaro AR, Dutra AP, Almeida DR, Diniz RV, Malheiros SM. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. *Neurology*. 2006;66(1):124-6.
25. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, et al. Effects of changes in central blood volume on carotid-vasomotor baroreflex sensitivity at rest and during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(1):68-75.
26. van den Hurk K, Reijmer YD, van den Berg E, Alsema M, Nijpels G, Kostense PJ, et al. Heart failure and cognitive function in the general population: the Hoorn Study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1362-9.
27. van Lieshout JJ, Pott F, Madsen PL, van Goudoever J, Secher NH. Muscle tensing during standing: effects on cerebral tissue oxygenation and cerebral artery blood velocity. *Stroke*. 2001;32(7):1546-51.
28. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijidicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):243-9.
29. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res*. 2017;121(4):451-68.
30. Kilbourn KJ, Ching G, Silverman DI, McCullough L, Brown RJ. Clinical outcomes after neurogenic stress induced cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;128:4-9.
31. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;72(7):635-42.
32. Diener HC, Weimar C, Berlit P. Subarachnoidalblutung (SAB). In: (DGN) KLdDGfN, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [E-Book]. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2012. p. 360-7.
33. AMBOSS_GmbH. Subarachnoidalblutung [Internet]. Kapitel: Subarachnoidalblutung. 2020, Letzte Aktualisierung: 12.10.2020 [Kapitel zitiert am: 18.10.2020]. URL: <https://www.amboss.com/de/wissen/Subarachnoidalblutung>.

34. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
35. Zhao L, Zhang L, Zhang X, Li Z, Tian L, Wang YX. An analysis of 1256 cases of sporadic ruptured cerebral aneurysm in a single Chinese institution. *PLoS One*. 2014;9(1):e85668.
36. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.
37. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
38. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life*. 2013;6(2):120-5.
39. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):349-56.
40. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, Tanizaki Y, Tanaka K, Okubo K, et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*. 2003;34(10):2343-7.
41. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1343-53.
42. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(8):1862-6.
43. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJ, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol*. 2012;259(4):679-83.
44. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8584753.
45. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(4):763-9; discussion 9-71.
46. Knol DS, van Gijn J, Kruitwagen CL, Rinkel GJ. Size of third and fourth ventricle in obstructive and communicating acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 2011;258(1):44-9.
47. Rieg AD, Coburn M, Schälte G, Rossaint R, Schubert GA, Marx G, et al. Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update - Teil II. *Anästh Intensivmed*. 2017;58:549-54.
48. Ahmadian A, Mizzi A, Banasiak M, Downes K, Camporesi EM, Thompson Sullebarger J, et al. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Heart Lung Vessel*. 2013;5(3):168-78.
49. Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(1):50-5.
50. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage - diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:226-36.
51. AMBOSS_GmbH. Lokalisationen intrazerebraler Aneurysmen [Internet]. Kapitel: Subarachnoidalblutung. 2020, Letzte Aktualisierung: 12.10.2020 [Kapitel zitiert am: 18.10.2020]. URL <https://www.amboss.com/de/wissen/Subarachnoidalblutung>.

52. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet*. 2005;365(9478):2160-1.
53. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(1):25-9.
54. Sriganesh K, Venkataramaiah S. Concerns and challenges during anesthetic management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(3):306-13.
55. Dupont SA, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview for the practicing neurologist. *Semin Neurol*. 2010;30(5):545-54.
56. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):59-66.
57. Fandino J, Marbacher S, Fathi A-J, Muroi C, Keller E. *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage: Towards Experimental and Clinical Standardisation [E-Book]*. Heidelberg: Springer; 2015.
58. Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke*. 1995;26(6):1086-91; discussion 91-2.
59. Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):500-7.
60. Macdonald RL, Diringer MN, Citerio G. Understanding the disease: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1940-3.
61. Seule MA, Stienen MN, Cadosch D, Fournier JY, Lussmann R, Hildebrandt G, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage - therapy and complications]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(1):8-17.
62. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25(7):1342-7.
63. Guo LM, Zhou HY, Xu JW, Wang Y, Qiu YM, Jiang JY. Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World Neurosurg*. 2011;76(3-4):292-8; discussion 53-4.
64. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391-5.
65. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(3):174-82.
66. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery*. 1977;1(3):245-8.
67. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978;48(2):173-8.
68. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443-51.
69. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.

70. Provencio JJ. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:233-8.
71. Müller D, Müller O. Neurointensivmedizin: aneurysmatische Subarachnoidalblutung - State of the Art. *Fortschr der Neurol Psychiatr.* 2019 Mar;87(3):192-204. German.
72. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Jama.* 2004;291(7):866-9.
73. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
74. Papanagiotou P, Roth C, Körner H, Reith W. [Diagnostic imaging of subarachnoid hemorrhage]. *Radiologe.* 2011;51(2):100-5.
75. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magoon MR. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med.* 1996;3(1):16-20.
76. Kellner P, Stoevesandt D, Soukup J, Bucher M, Raspé C. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Anaesthesist.* 2012;61(9):792-814.
77. Lipothymia, Wikimedia_Commons. Subarachnoid haemorrhage [Internet] May 2006 [zitiert am 14. März 2021]. lizenziert unter CC BY-SA 3.0. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Subarachnoid_haemorrhage.jpg.
78. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
79. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2006;354(4):387-96.
80. Schmutzhard E, Beer R, Vajkoczy P. Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2010;47(3):169-76.
81. Whitfield PC, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):Cd001697.
82. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366(9488):809-17.
83. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015;385(9969):691-7.
84. Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG, Albuquerque FC, Hills NK, Wallace RC, et al. Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* 2018;128(1):120-5.
85. Paisan GM, Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Shunt-Dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors and Long-Term Functional Outcomes. *Neurosurgery.* 2018;83(3):393-402.
86. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, et al. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):291-8.
87. Mapa B, Taylor BE, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J, Connolly ES, Jr. Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal

- Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2016;85:305-14.
88. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary.* 2009;12(4):347-51.
 89. Claassen J, Albers D, Schmidt JM, De Marchis GM, Pugin D, Falo CM, et al. Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome. *Ann Neurol.* 2014;75(5):771-81.
 90. Huttunen J, Kurki MI, von Und Zu Fraunberg M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, et al. Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A population-based, long-term follow-up study. *Neurology.* 2015;84(22):2229-37.
 91. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;99(6):978-85.
 92. Maciel CB, Gilmore EJ. Seizures and Epileptiform Patterns in SAH and Their Relation to Outcomes. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(3):183-95.
 93. Karamchandani RR, Fletcher JJ, Pandey AS, Rajajee V. Incidence of delayed seizures, delayed cerebral ischemia and poor outcome with the use of levetiracetam versus phenytoin after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2014;21(9):1507-13.
 94. Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(9):1989-93.
 95. Neil-Dwyer G, Cruickshank J. The blood leucocyte count and its prognostic significance in subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 1974;97(1):79-86.
 96. Parkinson D, Stephensen S. Leukocytosis and subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1984;21(2):132-4.
 97. Weir B, Disney L, Grace M, Roberts P. Daily trends in white blood cell count and temperature after subarachnoid hemorrhage from aneurysm. *Neurosurgery.* 1989;25(2):161-5.
 98. Inamasu J, Nakatsukasa M, Mayanagi K, Miyatake S, Sugimoto K, Hayashi T, et al. Subarachnoid hemorrhage complicated with neurogenic pulmonary edema and takotsubo-like cardiomyopathy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(2):49-55.
 99. Schneider G, Pilge S. Intensivtherapie nach neurochirurgischen Eingriffen: elektive Kraniotomie, intrakranielle Blutung, Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkverletzung. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S, editors. *Die Intensivmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. p. 1123-44.
 100. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(4):Cd000483.
 101. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2008;20(3):188-92.
 102. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1710-5.
 103. Inamasu J, Sugimoto K, Yamada Y, Ganaha T, Ito K, Watabe T, et al. The role of catecholamines in the pathogenesis of neurogenic pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(12):2179-84; discussion 84-5.
 104. Hoff RG, Rinkel GJ, Verweij BH, Algra A, Kalkman CJ. Pulmonary edema and blood volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(2):R43.

105. Rassler B. Contribution of α - and β -Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:829504.
106. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14(1):R23.
107. Liman T, Endres M. [Elevated troponin and ECG alterations in acute ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage]. *Nervenarzt*. 2008;79(12):1386, 8-90, 92-4, passim.
108. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(21):3314-9.
109. Hakeem A, Marks AD, Bhatti S, Chang SM. When the worst headache becomes the worst heartache! *Stroke*. 2007;38(12):3292-5.
110. Kopelnik A, Zaroff JG. Neurocardiogenic injury in neurovascular disorders. *Crit Care Clin*. 2006;22(4):733-52; abstract ix-x.
111. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(18):2851-6.
112. Norris JW, Hachinski VC, Myers MG, Callow J, Wong T, Moore RW. Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke*. 1979;10(5):548-53.
113. Weidler DJ. Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage. A critical review. *Stroke*. 1974;5(6):759-64.
114. Andreoli A, di Pasquale G, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase. *Stroke*. 1987;18(3):558-64.
115. Stober T, Anstätt T, Sen S, Schimrigk K, Jäger H. Cardiac arrhythmias in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;93(1-2):37-44.
116. Burch GE, Meyers R, Abildskov JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation*. 1954;9(5):719-23.
117. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J*. 1947;33(6):796-806.
118. Boland TA, Lee VH, Bleck TP. Stress-induced cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2015;43(3):686-93.
119. Chatterjee S. ECG Changes in Subarachnoid Haemorrhage: A Synopsis. *Neth Heart J*. 2011;19(1):31-4.
120. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):636-40.
121. Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg*. 1969;30(5):521-31.
122. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol*. 1990;47(5):513-9.
123. Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, Kohno S. Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardio-graphic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Circ J*. 2003;67(9):753-6.
124. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007;116(1):77-84.
125. McNair JL, Clower BR, Sanford RA. The effect of reserpine pretreatment on myocardial damage associated with simulated intracranial hemorrhage in mice. *Eur J Pharmacol*. 1970;9(1):1-6.

126. Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2006;105(1):15-20.
127. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke*. 2002;33(6):1671-6.
128. Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(6):486-91.
129. Salem R, Vallée F, Dépret F, Callebert J, Saint Maurice JP, Marty P, et al. Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study. *Critical Care*. 2014;18(5):558.
130. Novitzky D, Wicomb W, Cooper D, Rose A, Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *The Annals of thoracic surgery*. 1986;41(5):520-4.
131. Lidington D, Kroetsch JT, Bolz SS. Cerebral artery myogenic reactivity: The next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(1):17-37.
132. Cremers CH, van der Bilt IA, van der Schaaf IC, Vergouwen MD, Dankbaar JW, Cramer MJ, et al. Relationship Between Cardiac Dysfunction and Cerebral Perfusion in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):202-6.
133. Lee M, Oh JH, Lee KB, Kang GH, Park YH, Jang WJ, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics of Acute Cardiac Dysfunction Associated With Acute Brain Hemorrhage—Difference From Takotsubo Cardiomyopathy—. *Circulation Journal*. 2016:CJ-16-0395.
134. Ako J, Honda Y, Fitzgerald PJ. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;108(23):e158; author reply e.
135. Hunt D, McRae C, Zapf P. Electrocardiographic and serum enzyme change in subarachnoid hemorrhage. *Am Heart J*. 1969;77(4):479-88.
136. van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R, Cramer MJ, van der Jagt M, van Kooten F, et al. Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome. *Neurology*. 2014;82(4):351-8.
137. Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(2):548-51.
138. Westermaier T, Jauss A, Eriskat J, Kunze E, Roosen K. Acute vasoconstriction: decrease and recovery of cerebral blood flow after various intensities of experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosurg*. 2009;110(5):996-1002.
139. Friedrich B, Muller F, Feiler S, Scholler K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):447-55.
140. Liu H, Dienel A, Scholler K, Schwarzmaier SM, Nehr Korn K, Plesnila N, et al. Microvasospasms After Experimental Subarachnoid Hemorrhage Do Not Depend on Endothelin A Receptors. *Stroke*. 2018;49(3):693-9.
141. Neulen A, Pantel T, Kosterhon M, Kirschner S, Brockmann MA, Kantelhardt SR, et al. A segmentation-based volumetric approach to localize and quantify cerebral vasospasm based on tomographic imaging data. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172010.

142. Westermaier T, Jauss A, Eriskat J, Kunze E, Roosen K. Time-course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6 h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(4):771-9.
143. Neulen A, Meyer S, Kramer A, Pantel T, Kosterhon M, Kunzelmann S, et al. Large Vessel Vasospasm Is Not Associated with Cerebral Cortical Hypoperfusion in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2018 Jul 12;10(3):319-26.
144. Neulen A, Pantel T, Kosterhon M, Kramer A, Kunath S, Petermeyer M, et al. Neutrophils mediate early cerebral cortical hypoperfusion in a murine model of subarachnoid haemorrhage. *Sci Rep.* 2019;9(1):8460.
145. Schüller K, Bühler D, Plesnila N. A murine model of subarachnoid hemorrhage. *J Vis Exp.* 2013(81):e50845.
146. Neulen A, Kosterhon M, Pantel T, Kirschner S, Goetz H, Brockmann MA, et al. A Volumetric Method for Quantification of Cerebral Vasospasm in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage. *J Vis Exp.* 2018(137):57997.
147. Kamii H, Kato I, Kinouchi H, Chan PH, Epstein CJ, Akabane A, et al. Amelioration of vasospasm after subarachnoid hemorrhage in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Stroke.* 1999;30(4):867-71; discussion 72.
148. Altay T, Smithason S, Volokh N, Rasmussen PA, Ransohoff RM, Provencio JJ. A novel method for subarachnoid hemorrhage to induce vasospasm in mice. *J Neurosci Methods.* 2009;183(2):136-40.
149. Lin CL, Calisaneller T, Ukita N, Dumont AS, Kassell NF, Lee KS. A murine model of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *J Neurosci Methods.* 2003;123(1):89-97.
150. Froehler MT, Kooshkabadi A, Miller-Lotan R, Blum S, Sher S, Levy A, et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage in haptoglobin 2-2 mice can be prevented with a glutathione peroxidase mimetic. *J Clin Neurosci.* 2010;17(9):1169-72.
151. Momin EN, Schwab KE, Chaichana KL, Miller-Lotan R, Levy AP, Tamargo RJ. Controlled delivery of nitric oxide inhibits leukocyte migration and prevents vasospasm in haptoglobin 2-2 mice after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009;65(5):937-45; discussion 45.
152. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012;70(1):178-86; discussion 86-7.
153. Muroi C, Fujioka M, Okuchi K, Fandino J, Keller E, Sakamoto Y, et al. Filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage: surgical-technical considerations. *Br J Neurosurg.* 2014;28(6):722-32.
154. Feiler S, Friedrich B, Scholler K, Thal SC, Plesnila N. Standardized induction of subarachnoid hemorrhage in mice by intracranial pressure monitoring. *J Neurosci Methods.* 2010;190(2):164-70.
155. Veelken JA, Laing RJ, Jakubowski J. The Sheffield model of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke.* 1995;26(7):1279-83; discussion 84.
156. Burch GE, Sun SC, Colcolough HL, DePasquale NP, Sohal RS. Acute myocardial lesions; following experimentally-induced intracranial hemorrhage in mice: a histological and histochemical study. *Arch Pathol.* 1967;84(5):517-21.
157. Hawkins WE, Clower BR. Myocardial damage after head trauma and simulated intracranial haemorrhage in mice: the role of the autonomic nervous system. *Cardiovasc Res.* 1971;5(4):524-9.

158. Bühler D, Schüller K, Plesnila N. Protocol for the induction of subarachnoid hemorrhage in mice by perforation of the Circle of Willis with an endovascular filament. *Transl Stroke Res.* 2014;5(6):653-9.
159. Pantel T. Volumetrie intrakranieller Gefäßsegmente zur Erkennung perfusionsrelevanter zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2019.
160. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology.* 2006;66(10):1533-8.
161. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thomé C. Acute hypoperfusion immediately after subarachnoid hemorrhage: a xenon contrast-enhanced CT study. *J Neurotrauma.* 2009;26(12):2225-31.
162. Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ, Turowski B, Steiger HJ, Hänggi D. Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013;44(5):1260-6.
163. Fodstad H, Kelly PJ, Buchfelder M. History of the cushing reflex. *Neurosurgery.* 2006;59(5):1132-7; discussion 7.
164. Dinallo S, Waseem M. Cushing Reflex. 2020 May 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31747208.
165. Wan WH, Ang BT, Wang E. The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci.* 2008;15(3):223-8.
166. Tsai YH, Lin JY, Huang YY, Wong JM. Cushing response-based warning system for intensive care of brain-injured patients. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(12):2602-12.
167. Döbel K-U, Buscher H, Ludwig H, Burchardi H. Die Behandlung einer akuten Linksherzinsuffizienz bei Subarachnoidalblutung mit Phosphodiesterasehemmern. *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 1999;36(3):300-3.
168. Naredi S, Lambert G, Edén E, Zäll S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2000;31(4):901-6.
169. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care.* 2017;38:27-34.
170. Sugimoto K, Watanabe E, Yamada A, Iwase M, Sano H, Hishida H, et al. Prognostic implications of left ventricular wall motion abnormalities associated with subarachnoid hemorrhage. *Int Heart J.* 2008;49(1):75-85.
171. Kamp MA, Heiroth HJ, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ, Hänggi D. Early CT perfusion measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a screening method to predict outcome? *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:329-32.
172. Larsen R, Groesdonk HV. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie [E-Book]. Berlin: Springer; 2005. DOI:10.1007/b137577.
173. Watanabe A, Tagami T, Yokobori S, Matsumoto G, Igarashi Y, Suzuki G, et al. Global end-diastolic volume is associated with the occurrence of delayed cerebral ischemia and pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *Shock.* 2012;38(5):480-5.
174. Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, Banki N, Tung P, Lawton MT, et al. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;3(2):132-8.
175. Kamp MA, Dibué M, Sommer C, Steiger HJ, Schneider T, Hänggi D. Evaluation of a murine single-blood-injection SAH model. *PLoS One.* 2014;9(12):e114946.

8. Anhang/ Publikationsverzeichnis

8.1 Correlation of cardiac function and cerebral perfusion in a murine model of subarachnoid hemorrhage

Axel Neulen^{1,#,*}, Michael Molitor^{2,3,4,*}, Michael Kosterhon¹, Tobias Pantel¹,

Elisa Holzbach¹, Wolf-Stephan Rudi^{2,3}, Susanne H. Karbach^{2,3,4},

Philip Wenzel^{2,3,4}, Florian Ringel¹, Serge C. Thal^{5,6,#}

*these authors contributed equally

¹Department of Neurosurgery, ²Center for Cardiology – Cardiology I, ³Center for Thrombosis and Hemostasis (CTH), ⁴German Center for Cardiovascular Research (DZHK) - Partner site Rhine-Main, Germany, ⁵Department of Anesthesiology, ⁶Center for Molecular Surgical Research (MFO), University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Germany

Published: Sci Rep. 2021 Feb 8;11(1):3317. doi: 10.1038/s41598-021-82583-9.

Abstract

Background—Cerebral hypoperfusion is a key factor for determining the outcome after subarachnoid hemorrhage (SAH). A subset of SAH patients develop neurogenic stress cardiomyopathy (NSC), but it is unclear to what extent cerebral hypoperfusion is influenced by cardiac dysfunction after SAH. The aims of this study were to examine the association between cardiac function and cerebral perfusion in a murine model of SAH and to identify electrocardiographic and echocardiographic signs indicative of NSC.

Methods—We quantified cortical perfusion, by laser SPECKLE contrast imaging, and myocardial function, by serial high-frequency ultrasound imaging, for up to seven days after experimental SAH induction in mice by endovascular filament perforation.

Results—Cortical perfusion decreased significantly whereas cardiac output and left ventricular ejection fraction increased significantly shortly post-SAH. Transient pathological ECG and echocardiographic abnormalities, indicating NSC (right bundle branch block, reduced left ventricular contractility), were observed up to 3 h post-SAH in a subset of model animals. Cerebral perfusion improved over time after SAH and correlated significantly with left ventricular end-diastolic volume at 3, 24, and 72 h.

Conclusions—The murine SAH model is appropriate to experimentally investigate NSC. We conclude that in addition to cerebrovascular dysfunction, cardiac dysfunction may significantly influence cerebral perfusion, with LVEDV presenting a potential parameter for risk stratification.

8.2 Scoresheet

ID- No.:

Neuroscore Maus SAB

		D-2	D-1	D 1	D 2	D 3	D4	D5	D6	D7
Datum:										
1. Reflexe Cranial-Nerven										
Tasthaar (Bewegung)	vorhanden (0)									
	Nicht vorhanden (1)									
Gehör (Maus dreht sich beim Händeklatschen)	vorhanden (0)									
	Ohr Bewegungen(1)									
	Nicht vorhanden(2)									
2. Motorische Defizite										
Linkes Vorderbein Bewegung	normal (0)									
	steif(1)									
	gelähmt (2)									
Rechtes Vorderbein Bewegung	normal (0)									
	steif (1)									
	gelähmt(2)									
Linkes Hinterbein Bewegung	normal (0)									
	steif (1)									
	gelähmt (2)									
Rechtes Hinterbein Bewegung	normal (0)									
	steif (1)									
	gelähmt (2)									

ID- No.:

Neuroscore Maus SAB

		D-2	D-1	D 1	D 2	D 3	D4	D5	D6	D7
Datum:										
3. Koordination										
Balken laufen 3 cm	Score(0-4)									
Balken laufen 1,5 cm	Score(0-4)									
Balken laufen 1 cm	Score(0-4)									
Criteria: 0 Pkte: normale Bewegung / keine Beeinträchtigung 1 Pkt: Fehlritte/ un stabile Bewegung 2 Pkte: sitzt / bleibt auf Balken stehen 3 Pkte: fällt runter nach ein paar Tritten 4 Pkte: fällt sofort vom Balken										
Plazierungstest ¹⁾	vorhanden(0)									
	Nicht vorhanden (1)									
¹⁾ Vorderfüße platzieren sich auf den Boden korrekt, wenn Maus am Schwanz angehoben wird										
4. Zirkeln und Widerstandsfähigkeit										
Reduzierter Widerstand von der Seite	(2)									
Zirkelt wenn man sie am Schwanz hoch hält	(3)									
Zirkelt spontan	(4)									
Keine Spontanbewegung	(5)									
Gesamtpunktzahl:										

ID- No.:

Neuroscore

Maus SAB

Komfort Score		D -2	D -1	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7
Datum										
Nestbau										
normales Nest	(0)									
Papierhandtuch benutzt	(1)									
Papierhandtuch nicht benutzt	(2)									
Zähneknirschen										
nein	(0)									
ja	(2)									
Andere wimmernde Geräusche										
nein	(0)									
ja	(2)									
Haarkleid										
normal, gut gepflegt, glatt, glänzend	(0)									
schlecht gepflegt	(2)									
un gepflegtes Haarkleid, schmutzige Erscheinung	(4)									
sehr un gepflegtes Haarkleid, schmutzig verklebtes Fell	(6)									
Augen										
Offen, aufmerksam	(0)									
zugekniffen	(2)									
geschlossen	(4)									
Koordination und Haltung										
normal	(0)									
läuft komisch oder leicht gekrümmt, rennt noch rum und bewegt sich	(1)									
läuft gekrümmt, läuft langsam und mühevoll, rennt manchmal	(2)									
läuft langsam und mühevoll und rennt gar nicht	(3)									
gekrümmt, stolpert bei Bewegung	(4)									
gekrümmt, keine Bewegung	(5)									

ID- No.:

Neuroscore

Maus SAB

		D-1	D-2	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7
Datum:										
Insgesamtes Befinden										
normal	(0)									
un gepflegte Erscheinung, normales Verhalten	(1)									
un gepflegte Erscheinung, leicht depressiv	(2)									
un gepflegte Erscheinung und sehr depressiv	(3)									
Austrocknung										
Hautfalte steht > 2 sec	(4)									
Hautfalte steht > 1 sec	(2)									
Hautfalte verstreicht sofort	(0)									
Gesamtpunktzahl:										

Gewicht:

Versuchstag Nr.	D-1	D-2	D 0	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7
Datum										
Gewicht in Gramm										

Neuroscore
Maus SAB

ID- No.:

		D -2	D -1	D 1	D 2	D 3	D4	D5	D6	D7
	Datum:									
	Uhrzeit:									
Hirnpfusion										
ICP (mmHg)										
Blutdruck (mmHg)	Systole									
	Diastole									
	Mittelwert									
Herzfrequenz (Schläge/ min)										
Perfusionswert										
Perfusion (%)										

Neuroscore
Maus SAB

ID- No.:

		D -2	D -1	D 1	D 2	D 3	D4	D5	D6	D7
	Datum:									
	Uhrzeit:									
Sonographie										
Herzfrequenz (Schläge/min)										
Herzminutenvolumen (ml/min)										
LVEF										
Diastol. Relaxation										

ID- No.:

Neuroscore

Maus SAB

		D -2	D -1	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7
Datum:										
Uhrzeit:										
Blutflussgeschwindigkeit										
A carotis interna RECHTS (extrakraniell)	Max									
	Min									
	Mittelwert									
A carotis interna LINKS (extrakraniell)	Max									
	Min									
	Mittelwert									
A carotis interna RECHTS (intrakraniell)	Max									
	Min									
	Mittelwert									
A carotis interna LINKS (intrakraniell)	Max									
	Min									
	Mittelwert									
A cerebri media RECHTS	Max									
	Min									
	Mittelwert									
A cerebri media LINKS	Max									
	Min									
	Mittelwert									
A basilaris	Max									
	Min									
	Mittelwert									

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum vom 18. März 2019 bis 27. März 2019 in Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie (NC, Leitung: PD Dr. med. Axel Neulen), Anästhesiologie (AN, Leitung: PD Dr. med. Xxxxx Xxxx) und Kardiologie (CA, Leitung: Prof. Dr. Xxxxxx Xxxxxx) in den Laboratorien der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. Axel Neulen (NC), Dr. med. Michael Molitor (CA), Dr. med. Xxxxxxx Xxxxxxx (CA) und PD Dr. med. Xxxxx Xxxx (AN).

Nach Einarbeitung durch Labormitarbeiter Xxxxxx Xxxxxx (AN) wurden die Versuche von mir, PD Dr. med. Axel Neulen (NC), Dr. med. Michael Molitor (CA) und Dr. med. Tobias Pantel (NC) durchgeführt. Die Operation der Mäuse erfolgte durch PD Dr. med. Axel Neulen (NC). Die sonografischen Messungen wurden von Dr. med. Michael Molitor (CA) durchgeführt. Dr. med. Tobias Pantel (NC) führte die Laser Speckle Messungen durch. Das Scoring der Mäuse, die Messung von Gewicht, Herzfrequenz und Blutdruck sowie die Dokumentation der gewonnenen Daten erfolgte durch mich.

Die deskriptive Analyse von ICP, Herzfrequenz, Blutdruck, Neuro- und Comfortscores und Gewicht, sowie die Erstellung der Diagramme erfolgte unter Anleitung durch PD Dr. med. Axel Neulen (NC) durch mich. Die deskriptive Analyse der sonografischen und der Laser Speckle- Daten erfolgte durch Dr. med. Michael Molitor (CA) und Dr. med. Tobias Pantel (NC). Die analytische Statistik wurde von mir unter Anleitung und gemeinsam mit PD Dr. med. Axel Neulen (NC) durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch PD Dr. med. Axel Neulen (NC) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sven R. Kantelhardt für die Möglichkeit der Promotion in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz bedanken. Die freundliche Hilfe und Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit war mir stets eine große Ermutigung und hat mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnet.

Herrn PD. Dr. med. Axel Neulen schulde ich meine tiefste Dankbarkeit für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die allzeit tatkräftige Hilfe und Unterstützung. Die Betreuung und Hilfe bei der Durchführung der Experimente, der statistischen Analyse und der Erstellung der Arbeit war außergewöhnlich und die Atmosphäre stets freundlich und angenehm. Die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, die kritische Betrachtung und differenzierten Anmerkungen haben mir Kraft und Motivation zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Ein weiterer großer Dank gilt Herrn Dr. med. Michael Molitor für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und der Unterstützung bei der Auswertung der sonographischen Daten.

Herrn Dr. med. Tobias Pantel danke ich für die wissenschaftliche Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und das zur Verfügung stellen seiner eigenen Dissertationsschrift als Inspiration und Motivation beim Schreiben dieser Arbeit.

Herrn Tobias Hirnet danke ich für die freundliche Einführung und Einweisung in das Scoring von Mäusen.

Ferner danke ich Herrn Stephan Kindel für die freundliche Anfertigung und Bereitstellung der Abbildungen 5, 7 und 8.

Michelle Blaumeiser und Leonie Holzbach danke ich für die Durchsicht der Dissertation und ihre kritischen Anmerkungen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Partner Marius Stähler für die bedingungslose Unterstützung und Motivation während meines gesamten Studiums

und bei der Anfertigung dieser Dissertation. Danke für dein Vertrauen in mich und dass du mir immer zur Seite stehst.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Lilo und Bernd Holzbach, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben. Ihr habt mich geprägt und seid mir immer eine Stütze gewesen. Danke, dass es euch gibt!

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Elisa (Valentina) Holzbach
Geburtsdatum / -ort	24.03.1995 in Limburg a.d. Lahn
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Beruflicher Werdegang

03/2020 – heute	Vorbereitungsassistentin in Zahnarztpraxen in Rheinland-Pfalz
Dez 2019	Erteilung der zahnärztlichen Approbation

Universitärer Werdegang

10/2014 – 12/2019	Studium der Zahnmedizin / Universität Mainz Staatsexamen: Dez 2019 (Note: sehr gut) Zahnärztliche Vorprüfung: März 2017 (Note: sehr gut) Naturwissenschaftliche Vorprüfung: Sep 2015 (Note: gut)
10/2013 – 06/2014	Studium der Zahnmedizin / Universität Frankfurt am Main

Ausbildung

09/2014 – 08/2015	Ausbildung zur Rettungssanitäterin / DRK Mainz (Note: gut)
-------------------	--

Schulischer Werdegang

08/2010 – 06/2013	Peter-Paul-Cahensly Schule / Limburg a.d. Lahn Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,2)
08/2005 – 06/2010	Gymnasium der Fürst-Johann-Ludwig Schule / Hadamar
08/2001 – 06/2005	Grundschule / Niederhadamar

Extracurriculares

10/2018 – 03/2019	Notdiensthelferin, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Mainz
08/2017 – 08/2018	Aushilfstätigkeit Station 4C Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz
10/2016 – 03/2017	Studentische Hilfskraft, Kurs Mikroskopische Anatomie, Universität Mainz

Weitere Fähigkeiten und Kenntnisse

Sprachen	Deutsch – Muttersprache Englisch – fließend in Wort und Schrift
Doktorandenkurse	EndNote Kurs, Bereichsbibliothek Universitätsmedizin Mainz (15.01.2020) Pubmed Kurs, Bereichsbibliothek Universitätsmedizin Mainz (13.02.2019) Doktorandenkurs SPSS (07.03.2019) TARC education course Modul 1 (10.04.2019)

Famulatur "Mini Molars Cambodia e.V." in Phnom Penh, Kambodscha (27.01.-07.02.2020)

Sonstiges Curriculum Parodontologie der LZK Rheinland-Pfalz (2020/2021)
Stipendium aus Mitteln des Nassauischen Zentralstudienfonds (NZF)
Abiturpreis der Deutschen Mathematikervereinigung

Mainz, den 11.10.2021

Elisa V. Holzbach